ENJEUX SCIENCES

LE MOUSTIQUE,
ENNEMI PUBLIC N° 1 ?

S. LECOLLINET, D. FONTENILLE, N. PAGÈS, A.-B. FAILLOUX



LE MOUSTIQUE,
ENNEMI PUBLIC N° 1 ?

SYLVIE LECOLLINET, DIDIER FONTENILLE, NONITO PAGÈS,
ANNA-BELLA FAILLOUX

Éditions Quæ

Dans la même collection

Feux de végétation
Comprendre leur diversité et leur évolution
Thomas Curt, Christelle Hély, Renaud Barbero, Jean-Luc Dupuy,
Florent Mouillot, Julien Ruffault
2022, 136 p.

Les zoonoses
Gwenaël Vourc'h, François Moutou, Serge Morand, Elsa Jourdain
2020, 172 p.

Les mondes de l'agroécologie
Thierry Doré, Stéphane Bellon
2019, 176 p.

Biodégradation des matériaux
Quels risques pour la santé et l'environnement ?
Jean Guézennec, coord.
2017, 120 p.

L'édition de cet ouvrage a bénéficié du soutien financier de la Direction pour la science ouverte (DipSO) d'INRAE et de la Délégation à l'information scientifique et technique (Dist) du Cirad.

ISBN (papier) : 978-2-7592-3597-1
ISBN (pdf) : 978-2-7592-3598-8
ISBN (epub) : 978-2-7592-3599-5

Éditions Quæ
RD 10
78026 Versailles Cedex

www.quae.com
www.quae-open.com

Sommaire

Remerciements

Nous souhaitons remercier en premier lieu nos relecteurs, Thierry Baldet, entomologiste, et Lise Fiacre, doctorante en entomologie et en virologie au Cirad, pour leur temps précieux passé à enrichir le manuscrit initial. Merci à vous deux pour votre aide et votre disponibilité.

Un grand merci à Christelle Fontaine et Véronique Véto, éditrices aux éditions Quæ, pour leur accompagnement et leur soutien dans la conception de ce livre.

Tous nos remerciements à Nil Rahola, ingénieur à l'IRD, qui nous a propulsés au cœur du monde fascinant des moustiques grâce à ses incroyables clichés proposés en couverture d'ouvrage et dans le livre (planche intérieure).

Merci à Nicolas Pocquet et Arnaud Cannet pour les informations sur les moustiques de Nouvelle-Calédonie, Isabelle Dusfour pour ceux de Guyane, Fabrice Sonor pour ceux de Martinique, Vincent Robert pour ceux d'Europe, Gilbert Legoff pour ceux de Mayotte et de l'Hexagone, et pour la relecture complète de la liste des moustiques de France, Diego Ayala pour les informations sur le complexe *An. gambiae*, Katia Grucker et Philippe Bousses pour certaines figures.

Sylvie Lecollinet remercie celles et ceux qui lui ont permis d'intégrer et d'évoluer dans le domaine passionnant des arbovirus et des moustiques, et tout particulièrement Stéphan Zientara et Jennifer Richardson au sein de son premier collectif de recherche, l'UMR 1161 Virologie INRAE-Anses-ENVA, et Philippe Desprès (université de la Réunion), alors responsable de l'unité Interactions moléculaires flavirus-hôtes à l'Institut Pasteur à Paris.



INTRODUCTION

Depuis leur apparition il y a environ 270 millions d'années, les moustiques ont colonisé tous les milieux, de l'équateur aux cercles polaires, et ce grâce à une extraordinaire diversification avec plus de 3 600 espèces répertoriées à ce jour. Leurs grandes capacités de vol, de reproduction ainsi que leurs facultés d'adaptation leur permettent de coloniser la plupart des environnements naturels ou créés par l'homme. Un plus grand nombre d'espèces se rencontre cependant sous les tropiques et à l'équateur.

Lorsque les premiers hominidés apparurent sur la Terre, les moustiques l'avaient déjà conquise depuis plus de 200 millions d'années. Avec l'implantation des sociétés humaines de façon durable dans de nouveaux environnements, l'homme a été de plus en plus régulièrement confronté aux moustiques, aux nuisances occasionnées par leurs piqûres et à la transmission d'agents pathogènes qui leur sont associés. L'intensification des activités humaines et des échanges commerciaux ces dernières décennies a largement participé et continuera de participer à la « libre » circulation des moustiques et des agents pathogènes en lien avec celle des personnes. Ces phénomènes contribuent à rebattre les cartes de répartition des espèces invasives de moustiques, comme celle du moustique tigre *Aedes albopictus*, une espèce tropicale désormais bien implantée dans les zones tempérées du globe. Ils favorisent par ailleurs la survenue d'épidémies majeures associées à l'infection de l'homme par des agents pathogènes portés par les moustiques, comme l'épidémie récente de Zika.

Malgré l'accélération des découvertes scientifiques dans des domaines très variés, le moustique reste mal connu, et ce probablement en raison de sa mauvaise presse. De tout temps, les moustiques ont été perçus comme des animaux agressifs et dangereux, contre lesquels il fallait lutter et se protéger. Le développement des premiers insecticides de synthèse dans la deuxième moitié du XXe siècle a conduit à une utilisation intense et non raisonnée de ces produits en agriculture et en santé publique ; l'apparition d'insectes résistants et l'accumulation de résidus d'insecticides

dans les sols et les chaînes trophiques nous ont poussés à repenser les stratégies de lutte contre les moustiques. Malgré des efforts toujours plus intenses déployés par les hommes pour les éliminer, les moustiques gagnent du terrain.

Dans cet ouvrage au titre volontairement provocateur, *Le moustique, ennemi public n° 1 ?*, nous avons cherché à présenter le moustique sous toutes ses facettes : son histoire, sa biologie, sa diversité morphologique, génétique ou encore comportementale, sa contribution à la transmission d'agents pathogènes et à l'équilibre de nos écosystèmes et de nos sociétés, ainsi que les stratégies de lutte que l'homme a élaborées à leur encontre. Nous avons fait le choix d'ancrer cet ouvrage sur les territoires français, métropolitain et ultramarins, pour répondre aux questionnements et aux préoccupations des lecteurs sur les moustiques de ces territoires. Un premier chapitre traite de l'histoire naturelle des moustiques, le deuxième des nuisances, des maladies vectorielles et des rôles positifs associés aux moustiques, quand le troisième chapitre est consacré aux stratégies de lutte développées par l'homme contre les moustiques.

« Si vous pensez que vous êtes trop petit pour faire une différence, essayez de dormir avec un moustique », Dalaï-Lama.

A

B

C

D

E

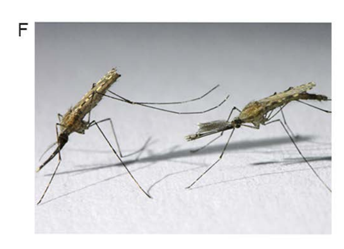
F


Planche d'illustrations.
A. Vue de gîtes larvaires en Camargue, France, en particulier *Aedes caspius* (© IRD/Fontenille).
B. Regard d'eau pluviale, gîte larvaire à *Aedes albopictus*, Nice, France (© IRD/Fontenille).
C. Larves d'*Anopheles gambiae* (© IRD/Rahola).
D. Nymphe d'*Aedes albopictus* (© IRD/Rahola).
E. Mâle d'*Aedes albopictus* (© IRD/Rahola).
F. Femelle et mâle d'*Anopheles gambiae* (© IRD/Rahola).



HISTOIRE NATURELLE DES MOUSTIQUES

DIDIER FONTENILLE

ORIGINE DES MOUSTIQUES

Les moustiques, Culicidae de leur nom scientifique, sont des diptères nématocères. Les diptères sont des insectes (Hexapoda) appartenant à l'embranchement des arthropodes. La figure 1 présente un arbre phylogénétique très simplifié, positionnant les principaux ordres d'arthropodes, y compris certains d'intérêt médical ou vétérinaire.

Les plus vieux fossiles d'arthropodes connus datent du Cambrien, et les premiers insectes semblent apparaître au Silurien, il y a plus de 400 millions d'années.

Les plus anciens fossiles de moustiques connus ont été retrouvés inclus dans de l'ambre du Crétacé (environ 90-100 millions d'années) au Myanmar, mais les moustiques étaient apparus plusieurs dizaines de millions d'années auparavant.

De récentes études de l'ADN mitochondrial de nombreuses espèces de moustiques et d'autres insectes concluent que la divergence entre les Culicidae et les drosophiles, un autre groupe de diptères, daterait du Permien, il y a environ 273 millions d'années. Au sein des moustiques, la divergence entre les deux sous-familles, Culicinae et Anophelinae, remonterait au Jurassique, il y a environ 182 millions d'années.

L'immense majorité des moustiques femelles est hématophage, c'est-à-dire se nourrissant de sang de vertébrés. Trois conditions au moins doivent être réunies pour assurer le succès d'un repas sanguin : pouvoir accéder à un hôte vertébré, pouvoir accéder au sang du vertébré et pouvoir digérer son sang.

Les moustiques ont acquis au cours de l'évolution de très nombreux mécanismes morphologiques (récepteurs, comme les sensilles situées sur les pièces buccales), physiologiques (analyse

des *stimuli*, digestion du sang) et comportementaux pour reconnaître, atteindre et piquer les vertébrés.

Chez les moustiques, l'appareil buccal complexe (la trompe, ou proboscis), constitué du labium, du labre, de l'hypopharynx, des maxilles et des mandibules, est très adapté à la prise de sang. L'observation de la trompe chez les moustiques fossiles ne permet pas d'inférer de leur caractère hématophage ou non, et évidemment on ne connaît rien des enzymes permettant de digérer le sang chez ces moustiques ancestraux.

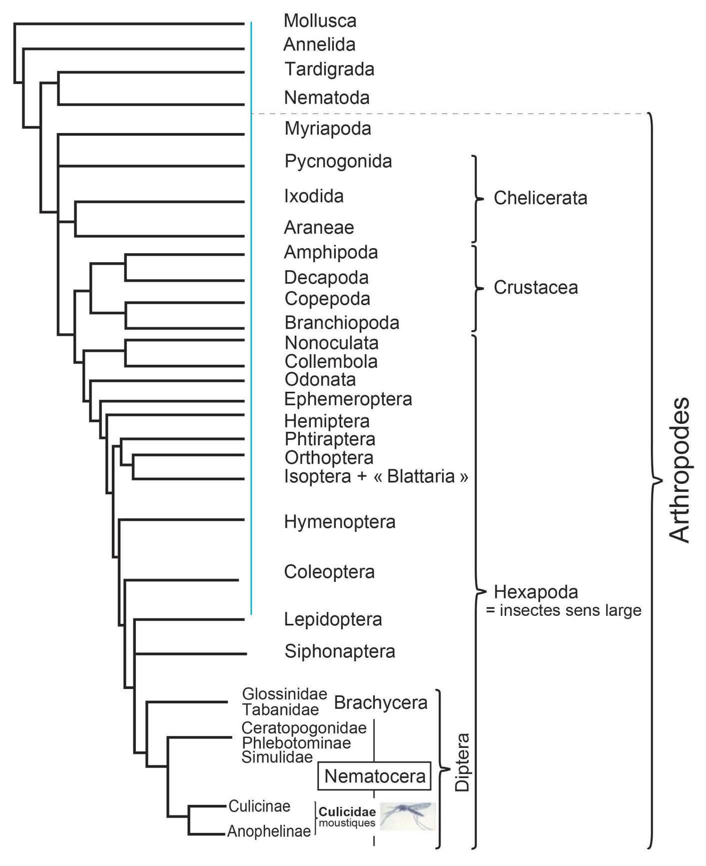


Figure 1. Arbre taxonomique des arthropodes, dont insectes, diptères et Culicidae (source : Meusemann *et al.*, 2010).

La période et les mécanismes évolutifs ayant conduit à l'hématophagie sont mal connus. Les spécialistes considèrent que l'hématophagie n'est pas un caractère plésiomorphe (ancestral) des nématocères. Lehane (2005) suggère que l'hématophagie a pu apparaître indépendamment à plusieurs reprises au cours de l'évolution à partir d'insectes entomophages ou phytophages, qui avaient un appareil buccal pré-adapté pour percer les surfaces (cuticule, peau, parois de plantes). Si les moustiques primitifs étaient hématophages, il est probable qu'ils se gorgeaient sur des dinosaures, les hôtes vertébrés les plus abondants à cette période.

Les moustiques actuels, mâles mais aussi femelles, se nourrissent de liquides sucrés de plantes (nectar, sève, fruits), parfois d'hémolymphes ou d'exsudats d'insectes, comme les espèces du genre africain *Malaya* qui se nourrissent de miellat de fourmis. Cette capacité conforte l'hypothèse d'une évolution de la phytophagie à l'hématophagie. Comme nous le verrons plus loin, certaines rares espèces sont également non hématophages et peuvent se passer de sang.

Harbach[1] considère que la grande famille des Culicidae est monophylétique, c'est-à-dire issue d'un ancêtre commun, mais les évolutions en sous-familles sont encore mal comprises. Les Anophelinae (avec entre autres le genre *Anopheles*, qui comprend des vecteurs de *Plasmodium*) sont monophylétiques, ainsi que les Culicinae, qui ont donné naissance à de nombreuses tribus (Culicini, Sabethini, Aedini, etc.) aux liens phylogénétiques mal appréhendés pour le moment.

Une fois les premières espèces culicidiennes apparues, une spéciation intense a dû se produire permettant aux Culicidae de s'adapter aux différents biotopes : gîtes de développement larvaire, hôtes disponibles, climats très variés. Cette évolution adaptative se poursuit de nos jours, comme nous le verrons ci-après avec des exemples chez les groupes ou complexes d'espèces *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, *Culex pipiens* et *Anopheles gambiae*.

1. Visiter le site de classification des Culicidae à l'adresse suivante : https://mosquito-taxonomic-inventory.myspecies.info/simpletaxonomy/term/6045.

DIVERSITÉ ET TAXONOMIE DES MOUSTIQUES

Un moustique se reconnaît facilement par des caractères morphologiques communs à toutes les espèces de la famille. L'identification au niveau spécifique se fait encore majoritairement sur des critères morphologiques et, pour des espèces morphologiquement proches, par des caractères génétiques[2]. Le nombre d'espèces décrites dépend des efforts d'échantillonnage, des régions prospectées, du nombre de systématiciens en entomologie et de l'évolution des techniques d'analyse génétique.

Suivant le code international de nomenclature zoologique, tous les animaux sont identifiés par un nom de genre et d'espèce. C'est la classification binominale. Le premier moustique décrit sous sa forme moderne l'a été par Carolus Linnaeus (ou Linné) en 1758. Il s'agit de *Culex pipiens.*

Les espèces de moustiques ont des tailles, des formes, des biologies, des biotopes très différents, comme nous le verrons ci-après.

Les bases de données informatiques et les nombreuses monographies par groupes taxonomiques, par régions ou par pays donnent des informations concernant la biologie et la distribution des espèces, notamment celles d'intérêt médical et vétérinaire.

Caractéristiques morphologiques des moustiques

Tous les moustiques ont un cycle de vie et des stades de développement similaires : aquatiques pour les œufs, les larves et les nymphes (stades pré-imaginaux), aériens pour les adultes mâles et femelles (stade imaginal) (figure 2). Ce sont des insectes holométaboles, soit à métamorphose complète, avec de très grandes différences morphologiques entre les stades.

Les deux grandes sous-familles de Culicidae, Anophelinae et Culicinae, se différencient sur quelques critères morphologiques faciles à observer à tous les stades (tableau 1). Un œil entraîné reconnaîtra assez aisément sous loupe binoculaire les genres

2. Le site https://mosquito-taxonomic-inventory.myspecies.info/, créé et maintenu par Ralph Harbach, répertorie 3 614 espèces valides en août 2022.

de Culicidae, et souvent les espèces, à l'exception des espèces jumelles dans les complexes d'espèces.

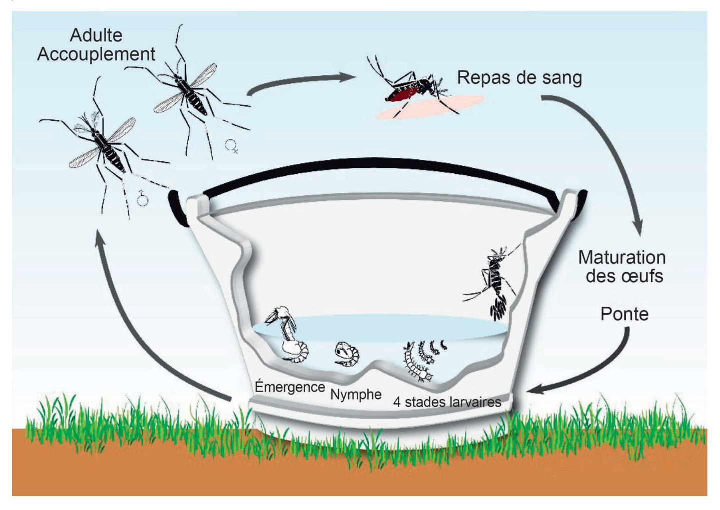


Figure 2. Cycle de vie d'un moustique (Katia Grucker © MIVEGEC).

La morphologie interne des moustiques (appareil digestif, appareils génitaux des deux sexes, système nerveux, système circulatoire, système excréteur, système endocrine, système immunitaire, système musculaire, système trachéen, corps gras) n'est pas abordée dans cet ouvrage. Les livres de Clements (*Biology of Mosquitoes*, volumes édités en 1992, 1999 et 2012) et le livre d'*Entomologie médicale et vétérinaire* aux éditions Quæ-IRD, coordonné par Duvallet, Fontenille et Robert, abordent ces aspects.

Morphologie des œufs

Selon les espèces, les femelles pondent un nombre variable d'œufs, souvent entre 40 et 80 par ponte, tous les 3 à 6 jours. Sauf exception, comme pour le complexe *Anopheles maculipennis*, les œufs ne sont pas utilisés pour l'identification des espèces. À la ponte, ils sont blanchâtres puis s'assombrissent.

Ils mesurent environ 0,5 mm. L'embryon et le vitellus sont protégés par 3 membranes, dont la plus externe, l'exochorion, a des ornementations caractéristiques. Les œufs d'anophèles, pondus

individuellement à la surface de l'eau, possèdent le plus souvent des flotteurs latéraux. Les œufs de Culicinae sont pondus soit groupés, soit individuellement, à la surface ou en bordure de l'eau.

Selon les genres, les œufs résistent plus ou moins bien à la dessiccation et aux températures extrêmes. Les œufs d'*Aedes*, grâce à l'exochorion, peuvent survivre hors du milieu humide durant plusieurs mois, permettant aux moustiques de résister à la saison sèche ou froide.

Tableau 1. Différences majeures entre Anophelinae et Culicinae.

	Anophelinae	Culicinae
Femelle adulte	Position inclinée au repos ; palpes longs ; ailes souvent ornées de taches caractéristiques d'écailles claires et sombres	Position parallèle au support au repos ; palpes courts ; ailes de couleur uniforme ou avec des écailles de différentes couleurs et formes
Mâle adulte	Palpes longs, avec une extrémité renflée	Palpes longs, avec une extrémité non renflée
Nymphe	Trompettes respiratoires courtes, coniques et élargies	Trompettes respiratoires cylindriques et étroites
Larve	Pas de siphon, position horizontale à la surface de l'eau	Siphon présent, position inclinée par rapport à la surface de l'eau
Œufs	Le plus souvent avec des flotteurs latéraux. Pondus individuellement à la surface de l'eau	Pas de flotteur. Parfois pondus en radeau ou nacelle (*Armigeres*, *Coquillettidia*, *Culex*, *Culiseta*, *Trichoprosopon*, *Uranotaenia*)
Arguments génétiques	Chromosomes polytènes bien visibles chez certaines espèces ; séquences génétiques spécifiques	Chromosomes polytènes difficiles à observer et peu spécifiques. Taille de génome en général plus grande que chez les Anophelinae. Séquences génétiques spécifiques
Arguments protéomiques	Séquences protéomiques spécifiques	Séquences protéomiques spécifiques

Morphologie des larves

Les larves sont aquatiques, nageuses, le plus souvent détritiphages par microphagie. Elles ont quatre stades, et occupent des milieux extrêmement variés, ce qui génère une très grande diversité morphologique, mise à profit par les entomologistes pour les identifier. Les stades larvaires durent en général de 5 à 10 jours, mais parfois plusieurs mois. La taille des larves varie entre 1 et 15 mm, en fonction de l'espèce, du stade et de leur physiologie. Il n'y a pas de dimorphisme sexuel visible chez les larves.

Le corps est divisé en trois parties : la tête plutôt large, le thorax et un abdomen de 9 segments (figure 3).

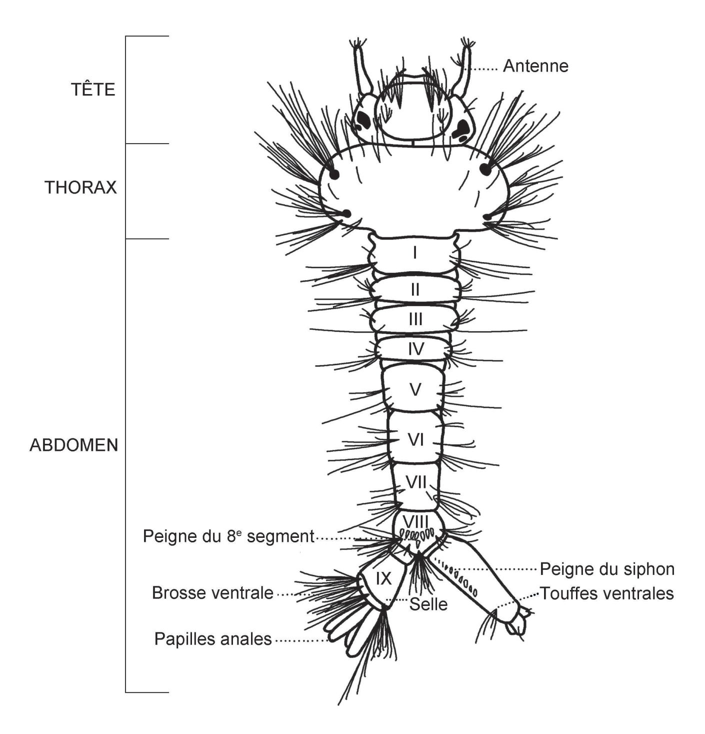


Figure 3. Morphologie des larves (source : Duvallet *et al.*, 2017).

Les larves n'ont pas de pattes. Chaque partie porte des soies dont la forme, le positionnement et le nombre sont caractéristiques de chaque espèce. Chaque larve peut porter jusqu'à 200 paires de soies.

Les larves de Culicinae ont un siphon respiratoire bien visible, contrairement aux larves d'Anophelinae, qui n'ont pas de siphon et respirent par leurs stigmates situés sur l'avant-dernier segment abdominal. Les larves de Culicinae se positionnent perpendiculairement à la surface de l'eau pour respirer, et les larves d'Anophelinae horizontalement.

Morphologie des nymphes

Les nymphes, issues d'une métamorphose des larves de stade 4, sont aquatiques et ne se nourrissent pas. Le stade nymphal dure en général de 1 à 3 jours. La taille de la nymphe, de quelques millimètres, varie en fonction de l'espèce. La tête et le thorax sont fusionnés en un céphalothorax volumineux. L'abdomen a 10 segments et se termine par une paire de palettes natatoires. Les nymphes obtiennent l'oxygène de l'air à l'aide de leurs trompettes respiratoires situées sur le céphalothorax. Les trompettes respiratoires sont en général moins évasées et plus longues chez les Culicinae que chez les Anophelinae. Il existe un dimorphisme sexuel discret chez les nymphes. Les nymphes sont très peu utilisées pour le diagnostic d'espèce, en raison de difficultés d'observation et de manque de critères diagnostiques.

Morphologie des adultes

La taille de l'adulte des Culicidae est d'environ 5 mm, variant selon les espèces entre 3 mm pour certains *Hodgesia* et 20 mm pour certains *Anopheles* et *Toxorhynchites*. Les figures 4A, 4B et 4C montrent quelques caractères morphologiques de la tête, du thorax, des ailes, des pattes et de l'abdomen segmenté, utilisés pour l'identification. Il existe un dimorphisme sexuel. Des descriptions détaillées de la morphologie externe sont disponibles dans l'ouvrage de Harbach et Knight (1980) *Taxonomists' Glossary of Mosquito Anatomy*.

Les Culicidae ont souvent des écailles et des soies de différentes formes et couleurs, disposées selon des motifs caractéristiques des genres, sous-genres et espèces, permettant leur identification.

Ces écailles et soies sont réparties sur toutes les parties du corps, des adultes en particulier, y compris les pattes, les ailes, les palpes, la trompe, les genitalia.

Tête. Mâles et femelles ont un proboscis (trompe), mais seules les femelles sont hématophages. Les palpes des femelles sont courts chez les Culicinae. Les antennes des mâles sont plus plumeuses que celles des femelles. Chez les deux sexes, les antennes hébergent des récepteurs d'odeurs et de sons. Les yeux sont volumineux et composés de nombreuses ommatidies.

Thorax. Le thorax est composé de 3 segments (pro-, méso- et métathorax) de tailles inégales. Le mésothorax est le plus développé. Le thorax porte 2 paires de stigmates respiratoires latéraux sur les méso- et métathorax, 1 seule paire d'ailes sur le mésothorax (les moustiques sont des diptères), 1 paire d'haltères ou balanciers, qu'on peut considérer comme des ailes vestigiales, et 3 paires de pattes, comme tous les insectes. Les pattes, longues et fines, à écailles parfois caractéristiques, sont formées de 9 segments articulés : la hanche, le trochanter, le fémur, le tibia et les 5 articles du tarse, dont le dernier porte deux griffes. Le thorax se termine par un scutellum, monolobé chez les Anophelinae et trilobé chez les Culicinae. Les ailes ont des nervures caractéristiques de Culicidae. Elles portent des écailles de tailles, de formes, de positions et de couleurs souvent caractéristiques des espèces.

Abdomen. L'abdomen est formé de 10 segments dont les derniers sont modifiés pour les appareils génital et excréteur. Des stigmates respiratoires s'ouvrent latéralement sur chaque segment. L'abdomen porte des écailles, ventrales, latérales et dorsales, de tailles, de formes, de positions, de couleurs et en nombres variables, qui sont utilisées pour l'identification spécifique. Toutes les palettes de couleurs sont possibles (noir, blanc, argent, or, bleu, jaune, rouge, vert, etc.), comme on le voit par exemple chez certains *Toxorhynchites* ou *Eretmapodites.* L'appareil génital externe (genitalia) est composé de nombreuses pièces. Il est complexe chez les mâles de Culicinae, un peu moins chez les Anophelinae. C'est un excellent critère de diagnostic spécifique, mais son observation sous loupe binoculaire, après préparation, nécessite une certaine pratique.

Trompe (= proboscis)
TÊTE
Antenne
PATTE
Palpe maxillaire
Œil
Occiput
Lobe pronotal antérieur
THORAX
Mésonotum (scrutum)
Aile
C
Sc
R
R
M
Rs
R_{2+3}
R_2
CuP
CuA
mcu
rm
M_{3+4}
M_{1+2}
R_{4+5}
R_3
M_1
1A
CuA
M_{3+4}
M_2
Scutellum
Postnotum
Haltère
I
II
Fémur
III
ABDOMEN
IV
Tibia
V
VI
VII
Tarse
Cerque
Tarsomère
1
2
3
4
5

Figure 4A. Morphologie schématique d'un Culicidae femelle adulte (source : Duvallet *et al.*, 2017).

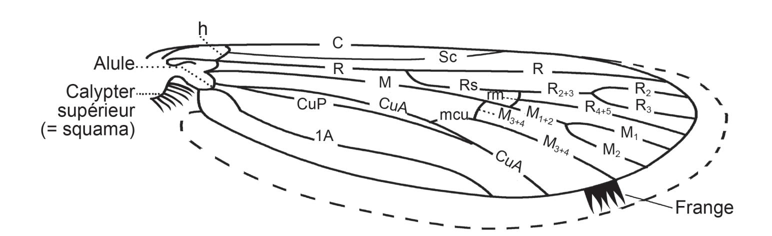


Figure 4B. Aile de Culicidae (source : Duvallet *et al.*, 2017).

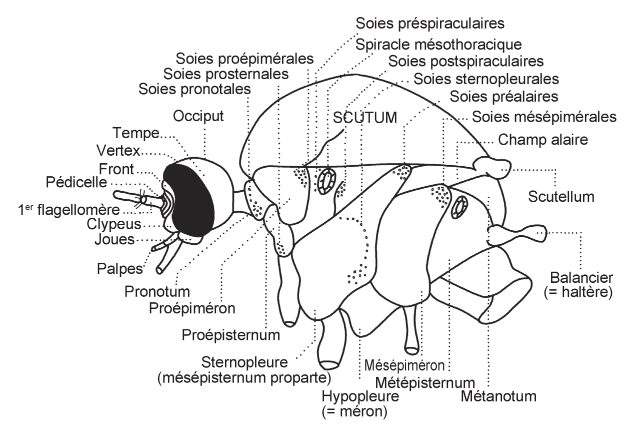


Figure 4C. Thorax d'un Culicidae adulte (source : Duvallet *et al.*, 2017).

Diversité biologique et génétique des moustiques

Identifier une espèce (selon la définition biologique de l'espèce en tant que communauté de reproduction) est primordial pour comprendre le fonctionnement d'un système vectoriel et pour orienter les actions à mener en matière de santé publique et de santé vétérinaire. C'est par le nom unique, binominal, de l'espèce qu'on a accès à d'autres informations comme son comportement, sa distribution géographique, sa sensibilité aux insecticides ou son rôle épidémiologique. Dans le cas des maladies à transmission vectorielle, l'identification des espèces vectrices doit être aussi précise que possible. En effet, des espèces proches morphologiquement, voire des populations génétiquement différenciées d'une même espèce, peuvent présenter des différences écologiques ou biologiques importantes générant des rôles différents dans les cycles de transmission. Une mauvaise identification des espèces peut avoir des conséquences désastreuses lors de la mise en place des stratégies de lutte antivectorielle ou lors de la surveillance d'espèces exotiques invasives, comme *Aedes (Ae.) albopictus, Ochlerotatus japonicus, Ae. scutellaris, Anopheles (An.) stephensis, An. bancroftii*[3].

3. Le niveau de la sous-espèce, considérée ici comme une population et non encadrée par le Code international de la nomenclature zoologique (https://www.iczn.org/), n'est pas traité dans cet ouvrage.

L'identification des genres et des espèces s'appuie sur une large gamme de méthodes : critères morphologiques, patrons chromosomiques, séquences nucléotidiques, mesures morphométriques, empreintes protéiques (Maldi-Tof MS) ou spectres d'interférence optique, et tient compte de l'écologie et de la distribution connues des espèces. Identifier correctement les espèces est fondamental pour trois grandes raisons : comprendre l'histoire évolutive des Culicidae, comprendre le fonctionnement des systèmes vectoriels et conduire des actions de santé publique ou vétérinaire pertinentes et efficaces.

Historiquement, depuis Linné en 1758, et encore majoritairement à l'heure actuelle, les caractères utilisés pour rattacher un spécimen à une espèce sont morphologiques, sur les différents stades lorsque ceux-ci ont été décrits : œufs, larves, nymphes, adultes mâles ou femelles, sur l'individu entier, frais lors de collectes de terrain ; à sec ou conservé dans l'alcool si les identifications se font postérieurement aux collectes, et sur certains organes (armatures pharyngées, ailes, thorax, abdomen, pattes, genitalia, etc.). L'identification morphologique des spécimens se fait sous loupe binoculaire, à l'aide de clés d'identification qui permettent de choisir entre plusieurs critères morphologiques. Ces clés sont en version papier ou sous forme électronique. Il existe des critères morphologiques spécifiques de chaque rang taxonomique (familles, tribus, genres, sous-genres, espèces). Ils concernent la taille globale, la taille et la forme de différents organes ou appendices, la présence et le nombre d'appendices, la couleur, la présence de soies et d'écailles, la présence de taches ou d'anneaux de couleur, etc. Ces critères sont présentés dans les ouvrages souvent spécifiques à une région. Des clés d'identification informatisées ont été développées ces dernières décennies. Ces clés, disponibles sur des sites internet (ou des cédéroms), sont en perpétuelle évolution. La plupart du temps, les clés informatisées permettent d'accéder à l'identification morphologique par plusieurs critères (pattes, ailes, siphon, thorax, taille, localisation géographique, etc.).

Les méthodes iso-enzymatiques, basées sur la mobilité électrophorétique différentielle de certaines enzymes du fait de séquences d'acides aminés différentes, ne sont pratiquement

plus utilisées. C'est également le cas des techniques de cytogénétique, utilisées notamment pour les espèces du genre *Anopheles*. L'analyse des profils de bandes d'hétérochromatine des chromosomes géants (polytènes) des ovaires au stade semi-gravide s'est révélée extrêmement instructive non seulement pour l'identification des espèces et la mise en évidence de l'existence d'espèces jumelles, mais aussi dans l'analyse de la structure des populations, en particulier pour les complexes *Anopheles maculipennis*, *gambiae* et *culicifacies*.

Depuis le développement de la PCR, technique d'amplification de l'ADN par réaction en chaîne de la polymérase, dans les années 1990, l'étude des génomes des moustiques individuels est devenue facile et accessible. Les premières méthodes se basaient sur l'analyse du polymorphisme de longueurs et de séquences de petits fragments d'ADN localisés dans des régions du génome, soit prises au hasard, soient connues. Sans être exhaustif, c'est le cas des tests RAPD-PCR (*Random Amplified Polymorphism DNA*), AFLP-PCR (*Amplified Fragment Length Polymorphism*), SSCP-PCR (*Single Strand Conformation Polymorphism)*, AS-PCR (*allèle-spécifique*) de régions ribosomales tels que les ITS (*Internal Transcribed Spacer*), les IGS (*Intergenic Spacer*), ou mitochondriales, notamment le gène de la cytochrome oxydase I, COI. Ces tests ont été, et sont encore, utilisés pour de nombreux complexes d'espèces de moustiques, ou groupes d'espèces proches. Les progrès du séquençage haut débit ont permis le développement de tests et d'analyses encore plus spécifiques, sensibles et performants, de la PCR en temps réel basée sur le polymorphisme de nucléotide unique (SNP, correspondant à la variation d'un seul nucléotide de l'ADN du moustique à un endroit spécifique de son génome) jusqu'au séquençage de génomes complets, en passant par des profils génétiques constitués de milliers de marqueurs par individu. Lorsque les banques de séquences seront constituées pour une grande majorité des 3 600 espèces connues de moustiques, et que les tests se seront simplifiés, l'identification par analyse du génome sera une méthode utilisée en routine.

La morphométrie géométrique est l'étude des formes et tailles d'un objet, par exemple d'une aile d'insecte et de ses variations.

C'est un outil puissant non seulement pour l'identification d'espèces, mais également pour les études de populations, mais il est laborieux à mettre en place.

L'identification des arthropodes par l'analyse et la comparaison des signatures spectrales protéiques par spectrométrie de masse Maldi-Tof MS s'est développée ces dernières années, en complément des autres techniques. En dehors de questions de reproductibilité et de spécificité, les freins à l'utilisation de la technique sont pour le moment l'accessibilité au matériel et aux bases de données de référence.

Enfin, des techniques basées sur l'intelligence artificielle et la reconnaissance de forme, de taille, de couleur, de pattern d'écailles, de patrons d'interférence optique des ailes, sont en cours de développement et sont très prometteuses. Comme pour les méthodes génomiques ou protéomiques, une limite de ces techniques est la nécessité de banques de données de référence.

Les lecteurs intéressés par les méthodes d'identification de moustiques consulteront le livre *Entomologie médicale et vétérinaire*, et ceux intéressés par la génomique des Culicidae, le site VectorBase[4]. Des clés d'identification morphologique en versions papier ou électronique sont disponibles pour presque tous les pays, régions et continents du monde. En revanche, il n'existe pas encore de base unique pour l'identification par d'autres critères.

Biologie des moustiques

Les gîtes de développement larvaire des plus de 3 600 espèces de moustiques connues sont extrêmement variés. Ils peuvent se situer dans de toutes petites collections d'eau temporaires de quelques millilitres, ou au contraire dans de très grandes étendues aquatiques : flaques au sol, dans des plantes en urnes de type *Nepenthes*, à l'aisselle de feuilles au sol ou dans la canopée, dans des creux d'arbres ; dans des coquilles de mollusques terrestres, sur les bords de rivières, de marécages, dans des collections d'eau créées par l'homme pour l'agriculture (canaux, rizières, puits)

4. https://vectorbase.org/vectorbase/app

ou dans les habitations (gouttières, toits-terrasses, récipients abandonnés, vases de fleurs, récupérateurs et conteneurs de stockage d'eau, etc.).

Les femelles pondent en moyenne de 40 à 80 œufs par ponte (jusqu'à 300), parfois en fractionnant les pontes dans plusieurs gîtes. Les œufs sont pondus soit séparés, soit groupés en nacelle comme chez les *Culex*. Certains moustiques comme les *Toxorhynchites*, dont les larves sont carnivores, voire cannibales, pondent un très petit nombre d'œufs dans plusieurs gîtes de petite taille.

Selon les genres, les œufs résistent plus ou moins bien à la dessiccation et aux températures extrêmes. Les œufs d'*Aedes* peuvent survivre hors du milieu humide durant plusieurs mois, permettant aux moustiques de franchir la saison sèche. Les œufs de certains moustiques de régions froides peuvent résister à des températures inférieures à 0 °C durant plusieurs semaines. Inversement, des espèces tropicales pondent leurs œufs dans des gîtes dont la température atteint parfois plus de 50 °C.

Les larves sont microphages, avec quelques exceptions telles que les genres *Toxorhynchites* et *Lutzia*, qui se nourrissent d'autres larves de moustiques ou d'autres petits insectes aquatiques.

Les larves aquatiques n'ont pas de branchies. Elles respirent l'oxygène de l'air grâce à leur siphon qui est l'orifice respiratoire (ou des stigmates respiratoires dans le cas des Anophelinae), en remontant à la surface de l'eau. Chez certains genres (*Mansonia*, *Coquillettidia*, certains *Ficalbia*), les larves prélèvent l'air dans les lacunes aérifères de tiges de plantes aquatiques comme les *Pistia*. La durée de développement des quatre stades larvaires dépend de l'espèce, de la température de l'eau et de la disponibilité des ressources alimentaires. La phase larvaire dure en général de 4 à 10 jours (3 jours pour le minimum observé chez *Aedes vittatus* (= *Fredwarsius vittatus*), dans des trous de rochers ensoleillés), mais peut s'étaler sur plusieurs semaines en zone tempérée, lorsque les températures restent basses.

Les nymphes ne se nourrissent pas. Elles respirent l'oxygène de l'air grâce à leurs trompettes respiratoires. Le stade nymphal

dure en général de 1 à 3 jours. À l'émergence des adultes, on a en général moitié mâles, moitié femelles.

L'accouplement se fait entre 1 et 2 jours après l'émergence. Les modes d'accouplement dépendent des espèces. Chez les *Anopheles*, les mâles forment généralement des essaims de plusieurs centaines d'individus de la même espèce, en des lieux remarquables, souvent constants. Les femelles rejoignent ces essaims à des heures précises et la rencontre se fait en vol. Chez plusieurs espèces d'*Aedes*, il n'y a pas d'essaim, et les mâles recherchent les femelles autour des hôtes vertébrés, voire des gîtes larvaires.

Même si les femelles de moustiques peuvent s'accoupler avec plusieurs mâles, elles sont le plus souvent inséminées par un seul d'entre eux. Elles stockent les spermatozoïdes dans leur spermathèque pour toute leur vie (trois spermathèques chez la plupart des Culicidae, mais certains *Mansonia* en ont deux, et les Anophelinae, les *Uranotaenia* et les *Aedeomyia* une seule).

Rapidement après l'accouplement, les femelles prennent un repas de sang. Les mâles ne sont pas hématophages. Les deux sexes s'alimentent également de liquides végétaux sucrés (nectar, sève, exsudats de fruits, etc.). Chez les espèces carnivores capables d'accumuler des protéines durant les stades larvaires, les femelles ne piquent pas (*Toxorhynchites* sp.). Les femelles du genre *Malaya*, rarement capturées, se nourrissent de miellat de fourmis.

Le repas sanguin de la femelle peut être fractionné en plusieurs piqûres si le moustique est dérangé. De la salive, parfois allergène, à propriétés anti-hémostatique et anti-inflammatoire, est inoculée à l'occasion de la piqûre. Cette salive peut éventuellement contenir des virus ou des parasites. Une femelle effectue plusieurs repas et plusieurs pontes au cours de sa vie. Selon les espèces, les préférences trophiques sont strictes ou élargies. Certaines espèces sont primatophiles (incluant les humains), comme le sous-genre *Aedes* (*Stegomyia*), d'autres plutôt ornithophiles, comme de nombreux *Culex*, d'autres préfèrent les rongeurs. Certains moustiques se gorgent également sur batraciens et reptiles. De nombreuses espèces ont cependant un comportement opportuniste. En l'absence de l'hôte préférentiel, la femelle se rabat sur un hôte secondaire. Cette plasticité est

l'occasion de transferts d'agents pathogènes d'une espèce de vertébré à une autre.

La durée entre deux repas ou deux pontes est appelée « durée de développement (ou cycle) trophogonique ». Selon les conditions environnementales et les espèces, cette durée est en général de 2 à 5 jours. L'espérance de vie moyenne des moustiques étant de quelques semaines, ceux-ci peuvent se contaminer sur un hôte infectieux et retransmettre les agents pathogènes à de nombreuses reprises. La durée de vie est souvent plus courte pour les mâles. Des études en insectarium réalisées sur des *Ae. albopictus* (= *St. albopicta*) ont montré que pour des conditions de température comprises entre 20 °C et 30 °C, la longévité est en moyenne de 30 jours pour les femelles, et de 18 jours pour les mâles. Dans certains cas, la durée de vie des femelles en insectarium peut atteindre plusieurs mois. La plupart des femelles sont capables de survivre au repos en hibernation ou en estivation, sans repas de sang, durant les mauvaises périodes (saison froide ou saison sèche).

La distance de vol actif des moustiques à la recherche de nourriture, de gîtes de ponte ou de partenaires sexuels est différente selon les espèces. Cette dispersion active est le plus souvent inférieure à 1 kilomètre, parfois de moins de 100 mètres. Les Culicidae perçoivent plusieurs types de *stimuli* qui leur permettent de s'orienter : odeurs, températures, mouvements, couleurs. Les organes sensoriels, les sensilles, outre les yeux, sont essentiellement situés sur les antennes, les palpes et les pattes. Plusieurs cas de « migrations » passives de moustiques adultes transportés par le vent sur de grandes distances (parfois sur plusieurs dizaines de kilomètres) ont été signalés, bien que ce phénomène reste mal documenté. En revanche, le transport passif des œufs, pour les genres supportant la dessiccation, est bien connu et constitue le mécanisme par lequel *Ae. albopictus* (= *St. albopicta*) a récemment envahi plusieurs continents (voir section « Évolutions récentes », p. 54).

La biologie de chaque espèce, voire de chaque population, dépend de son environnement au sens large et de la manière avec laquelle l'espèce s'adapte aux changements. L'environnement

comprend des facteurs internes (parasites, symbiontes[5], microbiome du moustique), des facteurs externes physiques naturels (température, hygrométrie, pluviométrie, ensoleillement, nature du sol, etc.) ou anthropiques (pesticides, gîtes créés par l'homme, etc.) et des facteurs biotiques naturels (couvert végétal, présence de gîtes naturels, sources de nourriture, prédateurs, compétiteurs, etc.). Cette profusion d'environnements possibles (de niches écologiques) explique l'abondance des espèces de moustiques, présentes dans tous les milieux, sous toutes les latitudes pour peu qu'il y ait de l'eau libre et des sources de nourriture. Certaines espèces sont adaptées à des niches écologiques précises (sténobiote) : par exemple des mangroves, des forêts d'altitude, des phytotelmes (habitat aquatique contenu dans un récipient végétal). D'autres espèces sont moins exigeantes et se trouvent dans des milieux variés et sur un plus large éventail d'habitats, en particulier en ce qui concerne les larves (eurybiote).

Sans entrer dans les détails, nous présentons les principales caractéristiques morphologiques, biologiques et de distribution des principaux genres de moustiques, en insistant surtout sur les femelles, parfois les larves. Nous suivons la classification proposée par Harbach, auquel il convient de se référer pour des informations complémentaires[6]. Les correspondances avec la classification plus ancienne sont données. L'essentiel de ces informations taxonomiques est issu du livre *Entomologie médicale et vétérinaire*, 2017, avec l'accord des auteurs. La liste des espèces de moustiques connues en mai 2022 pour les territoires français est accessible *via* le lien suivant : https://www.quae.com/produit/1778/9782759235971/le-moustique-ennemi-public-n-1

Sous-famille des Anophelinae

Les Anophelinae, riches de 497 espèces décrites (en mai 2022), comprennent 3 genres dont seul le genre *Anopheles*, divisé en 8 sous-genres, est d'intérêt médical ou vétérinaire (tableau 2) :

---

5. Un symbionte est un organisme impliqué dans une relation mutualiste avec un autre organisme et dans laquelle les deux organismes bénéficient de l'association.
6. Voir note 2.

– le genre *Bironella* Theobald, 1905, présent en région australienne avec 8 espèces dans 3 sous-genres : *Bironella* Theobald, 1905, avec 2 espèces, *Brugella* Edwards, 1930, avec 3 espèces ; et *Neobironella* Tenorio, 1977, avec 3 espèces. Ils piquent rarement les hommes ;
– le genre *Chagasia* Cruz, 1906, avec 5 espèces présentes en région néotropicale, du Mexique à l'Argentine ; ce sont des moustiques forestiers, de cours d'eau ombragés. Ils sont zoophages, piquant les animaux mais rarement les hommes. Contrairement aux *Anopheles* et de façon similaire aux Culicidae, les adultes au repos se tiennent parallèlement au support. Comme les Culicidae, ils ont un scutellum trilobé ;
– le genre *Anopheles* Meigen, 1818, avec 484 espèces (en janvier 2022) dans 8 sous-genres, dont les 4 premiers (*Anopheles*, *Cellia*, *Nyssorhynchus* et *Kerteszia*) sont d'importance médicale comprenant des vecteurs de *Plasmodium* humains et de filaires, parfois de virus :

- le sous-genre *Anopheles* Meigen, 1818, avec 192 espèces cosmopolites,
- le sous-genre *Cellia* Theobald, 1902, avec 225 espèces de l'Ancien Monde,
- le sous-genre *Nyssorhynchus* Blanchard, 1902, avec 41 espèces néotropicales,
- le sous-genre *Kerteszia* Theobald, 1905, avec 12 espèces néotropicales dont les stades pré-imaginaux sont inféodés aux Broméliacées ou aux bambous,
- le sous-genre *Christya* Theobald, 1903, avec 2 espèces afrotropicales, forestières et zoophages,
- le sous-genre *Lophopodomyia* Autunes, 1937, avec 6 espèces néotropicales, forestières et zoophages,
- le sous-genre *Stethomyia* Theobald, 1902, avec 5 espèces néotropicales, forestières et zoophages,
- le sous-genre *Baimaia* Harbach, Rattanarithikul & Harrison, 2005, avec 1 espèce orientale zoophage dont les larves vivent dans les trous de crabe.

Il est probable que la phylogénie des *Anopheles* évoluera en fonction des techniques d'analyse génomique et du nombre de taxa qui pourront être analysés. Certains auteurs ont déjà proposé d'élever les sous-genres *Nyssorhynchus, Kerteszia*, *Lophopodomyia* et *Stethomyia* au rang de genre.

Tableau 2. Sous-familles et genres de Culicidae d'après Harbach[7] et d'après Gaffigan et collaborateurs[8].

Sous-famille et tribus	**Genres (ancienne classification)** 42 genres au total *Systematic Catalog of Culicidae*	**Genres suivant la nouvelle classification de Harbach** 113 genres au total (nombre d'espèces en mai 2022) *Mosquito Taxonomic Inventory*
Anophelinae (497 espèces)		
	Anopheles (8 sous-genres)	*Anopheles* (484)
	Bironella	*Bironella* (8)
	Chagasia	*Chagasia* (5)
Culicinae (3 100 espèces)		
Aedeomyiini	*Aedeomyia*	*Aedeomyia* (7)
Aedini	14 genres : *Aedes, Armigeres, Ayurakitia, Borichinda, Bothaella, Eretmapodites, Haemagogus, Heizmannia, Nyctomyia, Opifex, Psorophora, Udaya, Verrallina, Zeugnomyia*	83 genres : *Abraedes* (1), *Acartomyia* (3), *Aedes* (12), *'Aedes' sensu auctorum* (1), *Aedimorphus* (67), *Alanstonea* (2), *Albuginosus* (9), *Armigeres* (58), *Ayurakitia* (2), *Aztecaedes* (1), *Belkinius* (1), *Bifidistylus* (2), *Borichinda* (1), *Bothaella* (6), *Bruceharrisonius* (9), *Cancraedes* (10), *Catageiomyia* (28), *Catatassomyia* (1), *Christophersiomyia* (5), *Collessius* (9), *Cornetius* (1), *Dahliana* (3), *Danielsia* (3), *Dendroskusea* (5), *Diceromyia* (8), *Dobrotworskyius* (7), *Downsiomyia* (30), *Edwardsaedes* (3), *Elpeytonius* (2), *Eretmapodites* (48), *Finlaya* (36), *Fredwardsius* (1), *Georgecraigius* (3), *Geoskusea* (10), *Gilesius* (2), *Gymnometopa* (1), *Haemagogus* (28), *Halaedes* (3), *Heizmannia* (40), *Himalaius* (2), *Hopkinsius* (7), *Howardina* (34), *Huaedes* (3), *Hulecoeteomyia* (15), *Indusius* (1), *Isoaedes* (1), *Jarnellius* (5), *Jihlienius* (3), *Kenknightia* (12), *Kompia* (1), *Leptosomatomyia* (1), *Levua* (1), *Lewnielsenius* (1), *Lorrainea* (5), *Luius* (1), *Macleaya* (11), *Molpemyia* (3), *Mucidus* (14), *Neomelaniconion* (28), *Nyctomyia* (2), *Ochlerotatus* (199), *'Ochlerotatus' sensu auctorum* (70), *Opifex* (2), *Paraedes* (9), *Patmarksia* (13), *Paulianus* (8), *Petermattinglyius* (5), *Phagomyia* (16), *Polyleptiomyia* (2), *Pseudarmigeres* (5), *Psorophora* (49), *Rampamyia* (3), *Rhinoskusea* (4), *Sallumia* (2), *Scutomyia* (9), *Skusea* (4), *Stegomyia* (128), *Tanakaius* (2), *Tewarius* (4), *Udaya* (3), *Vansomerenis* (3), *Verrallina* (95), *Zavortinkius* (11), *Zeugnomyia* (4)

7. http://mosquito-taxonomic-inventory.info/, mai 2022.
8. http://mosquitocatalog.org

Culicini	4 genres : *Culex, Deinocerites, Galindomyia, Lutzia*	4 genres : *Culex* (780), *Deinocerites* (18), *Galindomyia* (1), *Lutzia* (9)
Culisetini	*Culiseta*	*Culiseta* (39)
Ficalbiini	2 genres : *Ficalbia, Mimomyia*	2 genres : *Ficalbia* (8), *Mimomyia* (45)
Hodgesiini	*Hodgesia*	*Hodgesia* (11)
Mansoniini	2 genres : *Coquillettidia, Mansonia*	2 genres : *Coquillettidia* (58), *Mansonia* (25)
Orthopodomyiini	*Orthopodomyia*	*Orthopodomyia* (36)
Sabethini	14 genres : *Isostomyia, Johnbelkinia, Kimia, Limatus, Malaya, Maorigoeldia, Onirion, Runchomyia, Sabethes, Shannoniana, Topomyia, Trichoprosopon, Tripteroides, Wyeomyia*	14 genres : *Isostomyia* (4), *Johnbelkinia* (3), *Kimia* (5), *Limatus* (9), *Malaya* (12), *Maorigoeldia* (1), *Onirion* (7), *Runchomyia* (8), *Sabethes* (42), *Shannoniana* (3), *Topomyia* (68), *Trichoprosopon* (13), *Tripteroides* (123), *Wyeomyia* (139)
Toxorhynchitini	*Toxorhynchites*	*Toxorhynchites* (91)
Uranotaeniini	*Uranotaenia*	*Uranotaenia* (272)

Anophèles d'intérêt médical. On trouve des moustiques du genre *Anopheles* presque partout sur terre, des zones tempérées aux régions équatoriales, avec quelques exceptions notables dans certaines îles du Pacifique et de l'Atlantique, et aux Seychelles. La Nouvelle-Calédonie, qui était exempte d'anophèles, a subi en 2017 l'installation d'*An. bancroftii*.

Les anophèles sont surtout actifs au crépuscule et la nuit, avec des pics d'activité dépendant des espèces et de l'environnement. Des femelles peuvent cependant piquer de jour, en particulier sous couvert forestier. Les femelles se mettent au repos entre repas et pontes, durant leur cycle trophogonique, dans des endroits protégés des fortes variations de température et d'hygrométrie.

Toutes les espèces sont hématophages, semble-t-il sur vertébrés homéothermes, mais on connaît surtout la biologie des espèces vectrices d'agents infectieux aux humains. La spécificité des hôtes dépend des espèces d'anophèles et de la disponibilité des vertébrés. Certaines espèces piquant essentiellement les humains sont dites « très anthropophiles », d'autres sont strictement zoophiles. Les espèces anthropophiles peuvent être endophages, c'est-à-dire entrer dans les habitations pour se gorger de sang. Après le repas, elles peuvent rester à l'abri dans les maisons pour la maturation de leurs œufs : elles sont dites « endophiles ». La distance de vol actif des anophèles peut atteindre quelques kilomètres en recherche de lieux de ponte et de nourriture. Ces moustiques détectent des *stimuli*, odeurs en particulier, sur de grandes distances.

Sous-genre *Anopheles* Meigen, 1818, avec 192 espèces cosmopolites. D'un point de vue taxonomique, le sous-genre *Anopheles* est divisé en six séries, mais seules les séries *Myzorhynchus* et *Anopheles* contiennent des espèces vectrices.

Les anophèles du sous-genre *Anopheles* sont souvent d'assez « gros » moustiques. Un des critères d'identification porte sur leurs ailes qui peuvent, ou non, être tachetées. Les espèces à ailes tachetées ont au maximum deux zones d'écailles claires sur le bord costal de l'aile.

On trouve, parmi les espèces du sous-genre *Anopheles,* de nombreux vecteurs de *Plasmodium*, comme *An. freeborni* en Amérique du Nord, *An. sinensis* en Asie, *An. barbirostris* en Asie du Sud-Est, *An. plumbeus*, *An. hyrcanus* et plusieurs espèces du complexe *Maculipennis* (*An. labranchiae*, *An. atroparvus*) en Europe, en Afrique du Nord et en Asie orientale, *An. pseudo-punctipennis* en Amérique centrale et du Sud, *An. coustani* en Afrique et à Madagascar. *An. bancroftii*, récemment installé en Nouvelle-Calédonie, est un potentiel vecteur de *Plasmodium.*

Sous-genre *Cellia* Theobald, 1902, avec 225 espèces de l'Ancien Monde. Le sous-genre *Cellia* est le plus grand sous-genre du genre *Anopheles*, avec toutes les espèces distribuées dans l'Ancien Monde : Europe, Afrique, Asie, région australasienne. Il comprend des espèces avec quatre taches pâles ou plus sur la nervure costale de l'aile et les nervures $R-R_1$ (figure 4B). Les autres nervures ont généralement aussi des marques pâles distinctes.

Le sous-genre est divisé en six séries (*Cellia*, *Neocellia*, *Myzomyia*, *Neomyzomyia*, *Paramyzomyia* et *Pyretophorus*). Chaque série contient des vecteurs de *Plasmodium* et de filaires, rarement de virus. Les vecteurs de *Plasmodium* les plus importants sont souvent des complexes d'espèces :
– dans la région afrotropicale : le complexe *Gambiae* (10 espèces incluant *An. arabiensis*, *An. coluzzii*, *An. gambiae*, voir section « Évolutions anciennes », p. 50), les espèces *An. funestus*, *An. moucheti* et *An. nili* ;
– en Europe, où le paludisme a été contrôlé mais où les anophèles subsistent et sont parfois très abondants comme en Camargue : le complexe *Maculipennis* (11 espèces incluant *An. atroparvus,* *An. labranchiae*, *An. messeae*), *An. plumbeus* ;
– en Asie : les espèces *An. balabacensis*, *An. culicifacies*, *An. dirus* (un complexe avec au moins 7 espèces, dont *An. baimaii* et *An. dirus*, anthropophiles et bons vecteurs de *Plasmodium*), *An. latens*, *An. leucosphyrus*, *An. maculatus*, *An. minimus*, *An. fluviatilis* s.l., *An. stephensi*, *An. sundaicus* et *An. superpictus*, qui appartiennent presque toutes à des complexes d'espèces ;
– dans la région australasienne, les membres des complexes *An. farauti* et *An. punctulatus* sont d'importance médicale ;

– c'est également le cas d'*An. sergentii* et *An. stephensi* au Moyen-Orient et dans le sous-continent indien. On note ici l'invasion récente et préoccupante de la corne de l'Afrique par *An. stephensi*.

Sous-genre *Nyssorhynchus* Blanchard, 1902, avec 41 espèces néotropicales. Ce sous-genre a une large distribution dans les Amériques, depuis l'Argentine jusqu'au sud des États-Unis, et dans les Antilles. De nombreux vecteurs de *Plasmodium*, parfois d'arbovirus (pour *arthropod-borne virus*, des virus transmis spécifiquement aux animaux et à l'homme par des arthropodes hématophages) et de filaires, historiques ou actuels, appartiennent à ce sous-genre, dont *Anopheles albimanus*, *An. aquasalis*, *An. argyritarsis*, *An. darlingi* et *An. nuneztovari*. Les espèces occupent des milieux très variés de plaine jusqu'en altitude, boisés, comme pour *An. darlingi*, à plus ouverts, voire anthropisés, comme pour *An. albimanus*.

Dans les Antilles françaises, *An. albimanus* a été le vecteur de *Plasmodium*. S'il reste présent, il n'est plus vecteur depuis les années 1950, alors qu'il le reste à Hispaniola (Haïti et République dominicaine). En Guyane française, le principal vecteur de *Plasmodium* est *An. darlingi*.

Sous-genre *Kerteszia* Theobald, 1905, avec 12 espèces néotropicales. La biologie larvaire des espèces de ce sous-genre d'Amérique centrale et du Sud est très caractéristique. Les stades pré-imaginaux de toutes les espèces se développent dans de petites collections d'eau à l'aisselle de feuilles de Broméliacées épiphytes, sauf une qui se développe dans des creux de tiges de bambou. Ces espèces sont très anthropophiles, mais seules *An. bellator* et *An. cruzii* ont une réelle importance médicale comme vecteurs de *Plasmodium*.

Sous-famille des Culicinae

Les Culicinae, riches de 3 100 espèces décrites (en mai 2022), sont divisés en 11 tribus qui comprennent 42 ou 110 genres, selon la classification adoptée, comme indiqué dans le tableau 2. Nous adoptons la classification de Harbach (c'est-à-dire avec 110 genres).

Nous insisterons plus particulièrement sur les genres et espèces d'intérêt biologique ou médical. L'essentiel des informations ci-dessous est issu du livre *Entomologie médicale et vétérinaire* (2017), avec l'accord des auteurs.

Tribu Aedeomyiini. La tribu des Aedeomyiini ne comprend que le genre *Aedeomyia*, avec 7 espèces tropicales réparties à travers les régions afrotropicale (4), australasienne (1), néotropicale (1) et orientale (1). Les *Aedeomyia* adultes sont de petits moustiques possédant de nombreuses écailles larges, blanches et jaunes, et en particulier sur les ailes. Les fémurs moyens et postérieurs aident à l'identification, car dotés de touffes apicales d'écailles dressées. Les stades pré-imaginaux se développent dans des marécages, en bordure de fleuves ou de rivières en présence de plantes aquatiques sur lesquelles ils se fixent à l'aide de l'épine des antennes et du crochet du siphon respiratoire. Ils peuvent rester immergés durant de longues périodes et sont suspectés de pouvoir respirer à travers le tégument, et notamment par l'intermédiaire de leurs antennes aplaties. Les espèces du genre *Aedeomyia* sont réputées pour piquer principalement les oiseaux, bien que certains spécimens aient été capturés sur l'homme. Des espèces d'*Aedeomyia* seraient impliquées dans la transmission d'agents infectieux aux oiseaux (*Plasmodium* et arbovirus).

Tribu Aedini. Parmi les Culicinae, la tribu des Aedini est celle qui, à l'heure actuelle, comporte le plus grand nombre de genres (85) et d'espèces (> 1 250), sur tous les continents et dans tous les milieux, mais c'est dans l'Ancien Monde et dans la région néarctique[9] qu'ils sont le mieux représentés.

Il y a peu de critères morphologiques diagnostiques communs aux Aedini, et c'est plutôt la conjonction de caractères qui permet le rattachement à cette tribu. En général, les femelles possèdent un abdomen effilé ainsi que des griffes tarsales souvent dentées. Les larves sont le plus souvent dotées de siphons courts. Quelques-uns de ces caractères sont signalés ci-dessous pour les

9. La région néarctique se compose de l'Amérique du Nord, quand la région paléarctique correspond aux régions terrestres de l'Europe, de l'Afrique du Nord et des deux-tiers nord de l'Asie et du Moyen-Orient.

genres les plus significatifs. Chez beaucoup d'espèces, les œufs sont capables de diapause. Les stades larvaires se développent dans un très large spectre d'habitats, allant de très importantes étendues d'eau parfois salée ou saumâtre (mangroves, marais, flaques) à de très petites collections d'eau naturelles (creux de rochers, trous d'arbres, terriers de crabes, plantes engainantes, coquilles d'escargots, empreintes d'animaux, etc.) ou anthropiques (stockage d'eau, pneus, etc.). La majorité des espèces piquent exclusivement des animaux, d'autres piquent à la fois les animaux et les humains, et enfin de très rares espèces piquent presque exclusivement les humains. On retrouve parmi les Aedini un grand nombre d'espèces impliquées dans la transmission de parasites (en particulier des filaires) et d'arbovirus.

Aedes. Suite à la révision des genres de Culicidae, le genre *Aedes*, dans son acception récente, ne compte plus que 12 espèces (par exemple *Aedes aegypti*, devenu *Stegomyia aegypti*, est classé par Harbach dans le genre *Stegomyia*). Dans l'immense majorité des articles, rapports, recommandations anciens ou actuels, c'est cependant l'ancienne acception qui est utilisée, c'est-à-dire un genre *Aedes* comprenant 77 sous-genres.

Les femelles du genre *Aedes* (acception Harbach) sont pourvues d'écailles étroites courbes sur le vertex, de larges écailles couchées sur l'occiput, et d'écailles étroites sur les lobes latéraux du scutellum. Les palpes sont très petits dans les deux sexes.

Toutes les espèces du genre *Aedes* sont confinées à la région paléarctique, excepté *Aedes cinereus* qui est présent également dans la région néarctique. Les *Aedes* sont très généralement univoltins (une génération par an), avec une activité démarrant au printemps lors de la fonte des neiges qui permet la mise en eau de gîtes larvaires (mares, fossés, bords de rivière, etc.) et l'éclosion massive d'œufs restés en dormance durant l'hiver. Bien que piquant occasionnellement l'homme, aucune des 12 espèces n'est considérée d'importance médicale.

Aedimorphus. Les 67 espèces décrites d'*Aedimorphus* sont identifiables par la présence d'écailles médianes étroites et couchées sur le vertex et d'écailles fourchues dressées abondantes. Le scutum a des écailles étroites, avec des soies acrosticales et dorso-centrales

bien développées et nombreuses. Les écailles post-spiraculaires sont ou non présentes selon les espèces, alors que les soies mésépimérales inférieures sont toujours absentes.

Les espèces d'*Aedimorphus* sont majoritairement tropicales : région afrotropicale (3/5e des espèces répertoriées), indomalaise et australasienne. Une espèce, *Am. vexans* (= *Ae. vexans*), a une répartition cosmopolite. Les œufs sont capables de persister à l'état quiescent au sein des gîtes larvaires durant les périodes de sécheresse (de plusieurs mois à plusieurs années). Ces gîtes sont des collections temporaires ou semi-permanentes d'eau douce au sol, de tailles très variables (prairies inondables, mares, empreintes d'animaux, ornières, puits, etc.), dans des creux de rochers et des creux d'arbres, voire dans des récipients artificiels. Bien que principalement zoophiles, de nombreuses espèces sont capables de piquer l'homme et de constituer de véritables nuisances et, plus rarement, d'assurer la transmission d'agents pathogènes à ce dernier. C'est notamment le cas d'*Am. vexans* qui est incriminé dans la transmission de plusieurs arbovirus (virus de l'encéphalite équine de l'Est, virus de l'encéphalite japonaise, virus de la fièvre de la vallée du Rift).

Armigeres. Le genre *Armigeres* comprend 58 espèces réparties en deux sous-genres : *Armigeres* (40) et *Leicesteria* (18). Un caractère du genre est un proboscis long, souvent incurvé vers le bas et légèrement aplati. Les écailles sur la tête sont souvent larges et plates. Les soies post-spiraculaires, très importantes en systématique des *Aedini*, sont présentes dans le sous-genre *Armigeres*, mais absentes dans le sous-genre *Leicesteria*. Les larves n'ont pas de peigne sur le siphon. Les espèces du sous-genre *Armigeres* sont retrouvées dans les régions orientale, paléarctique et australasienne, tandis que celles du sous-genre *Leicesteria* sont, à une exception près, confinées dans la région orientale. Les femelles pondent leurs œufs dans de petites collections d'eau naturelles (bambous, creux de rochers et d'arbres, coquilles d'escargots et de fruits, feuilles, etc.) ou artificielles, généralement polluées ou très chargées en matières organiques. Les adultes prolifèrent dans des espaces boisés (forêt, plantation, etc.), parfois à la périphérie des villes. Les femelles, qui piquent durant la journée et au crépuscule, sont parfois agressives pour l'homme. Par

ailleurs, certaines espèces, en particulier *Ar. subalbatus*, semblent impliquées dans la transmission de filaires humaines (*Wuchereria bancrofti*) ou animales (*Brugia pahangi* et *Dirofilaria immitis*). Le rôle des *Armigeres* dans la transmission de virus demeure mal documenté. Cependant, sur la base d'isolements et d'expériences d'évaluation de la compétence vectorielle, *Ar. subalbatus* est suspecté d'être impliqué dans la transmission d'arbovirus, en particulier du virus de l'encéphalite japonaise.

Diceromyia. Ce genre comprend 14 espèces, toutes distribuées dans la région afrotropicale. Les adultes ont des écailles larges couchées sur le vertex, des motifs d'écailles claires sur le scutum, des écailles larges et claires sur les paratergites et le scutellum, et des soies mésépimérales inférieures. La trompe possède une bande pâle vers le milieu. Les soies acrosticales et dorso-centrales sont grandes et nombreuses. Les *Diceromyia* sont des moustiques majoritairement adaptés aux zones de savane et aux bordures forestières. Les larves se développent au sein de gîtes naturels (creux d'arbres, aisselles de plantes et bambous) souvent en canopée, mais certaines espèces colonisent des gîtes artificiels en zones rurales. Les œufs résistent à la dessiccation. Ces moustiques plutôt crépusculaires et nocturnes, et zoo-anthropophiles, sont considérés comme de redoutables vecteurs de virus zoonotiques comme ceux de la fièvre jaune, du chikungunya ou de la dengue. C'est le cas notamment de *Di. furcifer* (= *Ae. furcifer*) et *Di. taylori* (= *Ae. taylori*), qui assurent la transmission selvatique de ces virus de singe à singe, voire du singe à l'homme, en Afrique.

Downsiomyia. Ce genre comprend 30 espèces, toutes forestières, principalement représentées dans la région orientale, mais aussi dans les zones à la frontière entre la région orientale et les régions australasienne et paléarctique. Les adultes ont des écailles larges couchées sur le vertex et des écailles dressées sur l'occiput. Tous les lobes du scutellum sont ornés d'écailles larges. Les œufs sont pondus dans de petites collections d'eau naturelles, creux d'arbres et bambous, parfois dans des gîtes anthropiques. Bien que principalement zoophiles et canopéennes, certaines espèces peuvent piquer l'homme et transmettre la filaire de Bancroft, comme en Thaïlande ou aux Philippines, voire le virus

de la dengue, pour des espèces primatophiles comme *Do. nivea* (= *Aedes (Ochlerotatus) niveus*).

Eretmapodites. Le genre *Eretmapodites* comprend 48 espèces, toutes en région afrotropicale. Ces moustiques, assez grands, sont en général faciles à reconnaître. De couleur marron jaune, ils portent souvent des écailles argentées. Les paratergites sont nus et les soies post-spiraculaires sont présentes. Les larves ont un peigne avec au plus 4 dents, et une brosse ventrale de 4 paires de soies. Les *Eretmapodites* sont des moustiques généralement forestiers et de zones arborées (*Er. quinquevittatus*). Les larves se développent dans de petites collections d'eau naturelles ou artificielles contenant de la matière organique. Les femelles pourraient être impliquées dans la transmission de virus de mammifères ou d'oiseaux.

Finlaya. Le genre regroupe actuellement 36 espèces confinées au sud de la région orientale et au nord et à l'est de la région australasienne. Les palpes et la trompe ont des écailles claires. Le post-pronotum a une tache d'écailles larges. Les nervures des ailes sont ornées d'écailles larges formant des taches claires et sombres. Les pattes ont des bandes ou des taches d'écailles claires. Les sites de développement larvaire sont exclusivement composés de petites collections d'eau naturelles aux aisselles de plantes de la famille des Pandanaceae et Araceae. Les femelles piquent majoritairement durant la journée. Certaines espèces agressives pour l'homme pourraient être vectrices de la filariose de Bancroft.

Haemagogus. Le genre comprend 28 espèces appartenant à deux sous-genres, *Conopostegus* (4) et *Haemagogus* (24). Ce genre strictement néotropical comprend des espèces ornées d'écailles aux reflets métalliques et de couleurs vives. Le scutum est recouvert d'écailles argentées. Il n'y a pas de soie acrosticale, dorso-centrale, pré-scutellaire et pré-spiraculaire. Les larves sont retrouvées dans les creux d'arbres, les bambous coupés, dans des végétaux épiphytes de type Broméliacées, plus rarement dans des mares ou des creux de rochers. Ces moustiques sont principalement présents dans les forêts tropicales humides, parfois dans les mangroves, y compris en Guyane française, mais pas dans les Antilles françaises. Certaines espèces sont présentes dans les

zones boisées en ville. Principalement zoophiles et de canopée, certaines espèces piquent couramment l'homme et peuvent lui transmettre des virus forestiers (par exemple, *Hg. janthinomys* est vecteur du virus de la fièvre jaune).

Heizmannia. Le genre comprend 40 espèces orientales réparties dans les sous-genres *Heizmannia* (34) et *Mattinglyia* (6). Les adultes de nombreuses espèces sont ornés d'écailles larges iridescentes sur le scutum. Ils n'ont pas de soie acrosticale, dorsocentrale et pré-spiraculaire, et les soies post-spiraculaires sont en général absentes. Ces moustiques sont avant tout forestiers, et les œufs sont pondus dans des récipients le plus souvent naturels. Bien qu'ils piquent l'homme, on ne leur connaît aucun rôle vectoriel.

Neomelaniconion. Le genre comprend 28 espèces africaines, et une espèce supposée être présente en Asie. Les adultes sont en général de couleur sombre, avec des bandes ou des taches d'écailles étroites blanchâtres ou jaunes sur le vertex et le scutum. Les soies mésépimérales inférieures sont présentes. Les ailes portent des écailles étroites noires. Les larves se développent plutôt dans des gîtes de taille moyenne à grande (zones inondables, mares temporaires, etc.). Certaines espèces sont strictement forestières.

Les œufs résistent longtemps à la dessiccation. Plusieurs espèces, dont *Ne. mcintoshi* (= *Ae. mcintoshi*) et *Ne. circumluteolum* (= *Ae. circumluteolus*), sont des vecteurs d'arbovirus (incluant le virus de la fièvre de la vallée du Rift) aux animaux, voire aux humains.

Ochlerotatus. Ce genre est très important, avec 199 espèces décrites partout dans le monde, avec une faible représentativité en Afrique et en Asie. Le vertex a des écailles étroites couchées et de nombreuses écailles fourchues dressées. On observe des soies acrosticales et dorso-centrales. Le scutellum a des écailles étroites. De nombreuses espèces de ce genre se développent dans des zones d'eau douce inondables, mais certaines espèces se développent en eau saumâtre et dans de plus petites collections d'eau (creux de rochers, petits récipients artificiels). Les espèces de ce genre peuvent être un véritable fléau par la nuisance qu'elles

occasionnent à l'homme et aux animaux dans certaines régions, en particulier en zones tempérées (*Oc. caspius* (= *Ae. caspius*) en Camargue par exemple). Le nombre de piqûres au coucher du soleil peut être supérieur à 1 000 par heure et par homme. Certaines espèces sont vectrices d'arbovirus et de filaires.

Psorophora. Le genre comprend 49 espèces néotropicales, essentiellement en Amérique centrale et du Sud. Les femelles ont des soies pré et post-spiraculaires. Les larves ont une brosse ventrale très développée. Les œufs supportent bien la dessiccation, parfois plusieurs années. Les gîtes sont variés : creux de rochers, ornières, empreintes de pas, flaques d'eau. Les larves du genre *Psorophora* sont prédatrices. Les femelles piquent de jour de nombreuses espèces de vertébrés. Des émergences massives peuvent conduire à une nuisance importante. Certaines espèces transmettent des arbovirus.

Stegomyia. Ce genre, aussi considéré comme un sous-genre d'*Aedes* selon les classifications retenues, contient des moustiques très importants en santé publique, et comprend 128 espèces décrites partout dans le monde. On reconnaît assez facilement les *Stegomyia* : les adultes sont le plus souvent noirs avec des écailles blanches ou argentées, des écailles larges couchées sur le vertex. Le scutum est couvert d'écailles étroites. Les soies post-spiraculaires sont présentes, et les soies pré-spiraculaires absentes. Les tarsomères portent des anneaux blancs basaux. Les larves possèdent également des caractères spécifiques signalés dans les clés de détermination. Les espèces de ce genre pondent dans de petites collections d'eau naturelles (creux de rochers, creux d'arbres, coquilles de gastéropodes, phytotelmes) ou artificielles (bidons, vases, jarres). Les œufs résistent plusieurs mois à la dessiccation. Selon les espèces, les femelles piquent différents types de vertébrés, de jour ou au crépuscule, mais de nombreuses espèces piquent les primates, dont l'homme. Deux espèces, *St. aegypti* et *St. albopicta* (= *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus*), ont une distribution mondiale et sont des vectrices majeures d'arboviroses (dengue, chikungunya, Zika, ainsi que la fièvre jaune pour *St. aegypti*) (voir section « Évolutions des populations et des espèces de moustiques », p. 48). D'autres *Stegomyia,* tels que *St. africana* et *St. luteocephala* (= *Ae. africanus* et *Ae. luteocephalus*),

sont impliqués dans les cycles sauvages de fièvre jaune en Afrique. *Stegomyia polynesiensis* (= *Ae. polynesiensis*) transmet la filaire de Bancroft (*Wuchereria bancrofti*) dans des îles du Pacifique.

Verrallina. Le genre comprend 95 espèces présentes en Asie, jusqu'au Japon au nord et jusqu'en Australie au sud. Le vertex des femelles est pourvu d'écailles larges couchées. Le scutum et le scutellum sont couverts d'écailles étroites. Les soies post-spiraculaires sont présentes et l'aire pré-spiraculaire est nue. Les appareils génitaux mâle et femelle sont très développés. La biologie des *Verrallina* est mal documentée. Les larves se développent dans des gîtes aquatiques temporaires. Certaines espèces ont été trouvées dans des creux d'arbres. Plusieurs espèces piquent l'homme, mais leur rôle vectoriel est mal connu.

Tribu Culicini. La tribu des Culicini, avec 4 genres, dont un de grande importance médicale, représente le deuxième plus gros groupe des Culicinae, avec près de 800 espèces décrites, principalement dans le genre *Culex*. Les espèces de Culicini ont des tailles, des couleurs, des distributions et des caractères morphologiques très variés. Les adultes sont dépourvus de soies pré et post-spiraculaires (à deux exceptions près). L'extrémité des tarses des femelles est pourvue de pulvilli, mais ce caractère est parfois difficilement observable. Les genitalia des mâles sont morphologiquement complexes et sont souvent utilisés pour la diagnose d'espèce. La taxonomie de ce groupe est destinée à évoluer. De nombreuses espèces sont mal décrites et mal positionnées. De nombreux complexes d'espèces existent, mais ils demeurent mal étudiés.

Culex. Ce genre de Culicinae est majeur, avec 780 espèces dans le monde entier, regroupées en 26 sous-genres, dont les principaux sont les suivants : *Culex* (203 espèces), *Culiciomyia, Eumelanomyia, Lophoceraomyia, Melanoconion, Microculex, Neoculex*.

Presque toutes les espèces sont plutôt marron sans couleur vive, parfois avec des spots d'écailles claires sur les pattes, la trompe et les ailes. Le rattachement au genre *Culex* est souvent réalisé par défaut, le spécimen à déterminer n'ayant pas les caractères des autres genres.

Les femelles de *Culex* pondent leurs œufs en radeau, ou nacelle, flottant à la surface de l'eau. En raison du très grand nombre d'espèces, les gîtes larvaires sont très variés (mares permanentes ou temporaires, terrains inondés, cultures irriguées, bords de rivières, creux d'arbres ou axiles de feuilles engainantes). Certains *Culex* abondent dans les gîtes domestiques (récipients de stockage d'eau, pneus), y compris en milieu urbain dans les eaux très polluées (puisards d'eau usée, fosses d'aisance), comme c'est le cas pour *Cx. pipiens* et *Cx. quinquefasciatus* (voir section « Évolutions récentes », p. 54). Les *Culex* piquent préférentiellement les oiseaux et les mammifères, dont les humains, en général de nuit, parfois avec une endophilie prononcée (*Cx. quinquefasciatus*). Les femelles de la plupart des espèces des zones tempérées hibernent en discordance trophogonique (dissociation des cycles de repas et de ponte). Le genre comporte des vecteurs majeurs de très nombreux arbovirus d'intérêt médical et vétérinaire (par exemple les virus de l'encéphalite japonaise, West Nile et de la fièvre de la vallée du Rift) et des parasites de la filariose lymphatique.

Lutzia. Seules 9 espèces ont été décrites dans ce genre. Ce sont de gros moustiques, à l'état larvaire comme adulte. Les adultes ont au moins 4 soies mésépimérales inférieures. Les fémurs antérieurs et moyens portent des taches d'écailles claires bien visibles. Les larves des espèces du genre *Lutzia* possèdent une brosse latérale fournie et un siphon court. On les trouve dans un grand nombre de types de gîtes naturels et domestiques. Les larves sont carnivores et consomment principalement des larves de moustiques, elles ont un appareil buccal modifié et adapté à la prédation. Malgré le comportement carnivore des larves, les femelles peuvent cependant piquer des vertébrés. Les moustiques du genre *Lutzia* n'ont pas de rôle médical ou vétérinaire connu.

Deinocerites. Les 18 espèces de ce genre sont toutes néotropicales. Les adultes ressemblent aux *Culex.* Cependant, leurs antennes sont plus longues que la trompe. Les larves se développent surtout dans les trous de crabes, dans les zones littorales. Les femelles se gorgent surtout sur mammifères, éventuellement sur hommes. Bien que des arbovirus aient pu être isolés d'espèces de ce genre, l'implication des *Deinocerites* comme vecteurs semble minime.

Galindomyia. La seule espèce connue dans ce genre d'Amérique centrale n'a pas d'importance médicale.

Tribu Culisetini. Cette tribu ne comprend qu'un genre, *Culiseta*, qui regroupe 39 espèces surtout présentes en climat tempéré, rares en Afrique et en Asie tropicale, absentes d'Amérique du Sud. Ce sont des moustiques assez gros. Les soies pré-spiraculaires sont présentes, et les soies post-spiraculaires absentes. On observe des taches d'écailles sombres sur les ailes. Les gîtes larvaires habituels sont des mares, marécages, bords de rivière, rarement des trous d'arbres. On en trouve dans des bassins, des piscines mal entretenues. Les femelles piquent surtout des mammifères sauvages, parfois l'homme, plus rarement des oiseaux. Ils sont parfois vecteurs d'arbovirus.

Tribu Ficalbiini. Ce sont de petits moustiques. Les femelles des espèces de cette tribu ont des antennes avec un long flagelomère 1. Les soies post et pré-spiraculaires sont absentes ou présentes selon les espèces. Les soies acrosticales et dorso-centrales sont présentes.

Ficalbia. Ce genre avec 8 espèces se retrouve en Afrique et en Asie (avec 1 espèce paléarctique). Les larves se développent dans des mares herbeuses, des marécages, des bords de rivières, parfois dans les creux d'arbres et aux aisselles de feuilles. Les larves et les nymphes de certaines espèces, dont le siphon est modifié, sont fixées à des plantes aquatiques. Les femelles piquent de nuit et très rarement l'homme. Leur importance médicale est inconnue.

Mymomyia. Les *Mymomyia* comptent 45 espèces en 3 sous-genres présents en Australasie, en Asie, en Afrique. Le sous-genre *Ingramia*, avec 21 espèces, est endémique de Madagascar.

La biologie des *Mymomyia* est mal connue. Les larves se développent plutôt dans des marécages, des mares temporaires, mais aussi à la base de feuilles engainantes. Les larves de plusieurs espèces respirent à travers la tige de plantes. Les femelles piquent de nuit plusieurs espèces d'animaux, parfois l'homme. Des arbovirus ont été isolés d'espèces de ce genre.

Tribu Hodgesiini. Cette tribu, qui comprend un genre, *Hodgesia*, regroupe 11 espèces présentes dans l'Ancien Monde (Afrique, Asie, Australasie). Ce sont de très petits moustiques. Les

écailles de la moitié distale de l'aile sont allongées et fourchues. Leur biologie est très mal connue. Les larves se développent dans des marécages et mares herbacées. Les préférences trophiques des femelles sont mal connues ainsi que leur implication dans la transmission d'agents infectieux.

Tribu Mansoniini. Les larves possèdent un siphon morphologiquement adapté afin de respirer l'air dans les tiges ou les racines de plantes aquatiques. Chez les adultes, à la différence des *Aedini*, les griffes des tarses sont simples et l'abdomen est tronqué.

Coquillettidia. Ce genre de 58 espèces est présent dans le monde entier, mais est particulièrement bien représenté en Afrique. Les larves se développent dans des mares, lacs, bords de rivières, zones inondées peu profondes, attachées par leur siphon respiratoire aux plantes aquatiques. Les adultes sont souvent des moustiques brun-jaune. En général, les soies post-spiraculaires sont présentes. Certaines espèces piquent l'homme, certaines sont nocturnes, d'autres diurnes. Quelques espèces ont été trouvées infectées par des arbovirus.

Mansonia. Les 25 espèces de ce genre néotropical, afrotropical, oriental et australien sont des moustiques souvent trapus, possédant en général des écailles dissymétriques larges et colorées blanc et marron sur les ailes. Les soies post-spiraculaires sont présentes. Certaines espèces, en général exophiles, sont très agressives pour l'homme et des animaux comme les bovidés. Ce genre comporte des espèces vectrices d'arbovirus (comme les virus de la fièvre de la vallée du Rift ou Sindbis) et de filaires, tant humaines (*Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*) qu'animales (*Setaria* sp.).

Tribu Orthopodomyiini. Cette tribu comprend un genre, *Orthopodomyia*, qui comporte 36 espèces réparties sur tous les continents. Les adultes sont caractérisés par des marques contrastées d'écailles sombres, blanches, argentées ou dorées, sur le thorax, les pattes et les ailes. Les tarsomères 1 des pattes antérieures et médianes sont plus longs que les tarsomères 2 à 5 réunis. Le tarsomère 4 est plus petit que le tarsomère 5. Les larves se développent dans les creux d'arbres ou les tiges de bambous cassées, et plus rarement dans des gîtes artificiels. Les adultes sont ornithophiles, et certains sont suspectés de transmettre des arbovirus parmi les

populations d'oiseaux en Amérique. Ces moustiques sont plutôt nocturnes. Quelques espèces peuvent piquer l'homme. Il n'y a pas de preuve d'un intérêt médical.

Tribu Sabethini. Avec plus de 400 espèces différentes dans 14 genres, les espèces de la tribu des Sabethini sont difficiles à caractériser. Les soies ou écailles pré-spiraculaires sont en général présentes, et on observe des spots de soies ou d'écailles sur le mésopostnotum.

Limatus. Ce genre de 9 espèces forestières intertropicales américaines, dont les larves se développent dans de petites collections d'eau (creux d'arbres, bambous coupés, feuilles au sol, etc.), ne semble pas avoir une grande importance médicale ou vétérinaire. Certaines espèces peuvent piquer l'homme.

Malaya. Les 12 espèces de ce genre représenté en Afrique et en région orientale ont un mode alimentaire très spécifique. Les femelles se nourrissent de miellat de fourmis. Leur proboscis, à l'extrémité renflée et couverte de soies, est très caractéristique et se replie sous le corps au repos. Les larves se développent dans l'eau retenue par des feuilles engainantes, rarement dans les creux d'arbres, parfois dans des nids aériens de fourmis susceptibles de retenir de l'eau. En raison de leur comportement non hématophage, les *Malaya* n'ont pas de rôle médical connu.

Sabethes. Au total, 42 espèces ont été décrites dans ce genre présent uniquement en Amérique tropicale. Ce sont des moustiques aux couleurs métalliques argentées, dorées, vertes, violettes. Le scutum est couvert d'écailles larges et plates. La plupart des espèces ont des touffes d'écailles remarquables sur les pattes. Les larves se développent dans des creux d'arbres, aux axiles de feuilles, dans des tiges de bambou et de Broméliacées. Certaines larves sont parfois prédatrices. Les adultes vivent en forêt, au niveau de la canopée. Les femelles sont souvent anthropophiles et quelques espèces sont des vecteurs d'arbovirus, notamment de la fièvre jaune, au moins parmi les singes.

Topomyia. Les 68 espèces de ce genre oriental et australasien sont des moustiques assez petits, ayant une bande médiane longitudinale d'écailles blanches ou argentées, larges et plates sur le scutum. Leur

biologie est mal connue. Ce sont des moustiques forestiers dont les larves se développent à la base de feuilles engainantes, dans les bambous coupés, des urnes de *Nepenthes*. Certaines espèces ont des larves prédatrices. Le comportement alimentaire des adultes n'est pas connu. On ne leur connaît pas de rôle vecteur.

Trichoprosopon. Ce genre comporte 13 espèces d'Amérique centrale et du Sud. Les larves se développent dans des petites collections d'eau en forêt (creux d'arbres, bambous coupés, coques de noix de coco, feuilles engainantes), et sont parfois prédatrices. Les adultes sont diurnes, parfois anthropophiles, et certaines espèces ont été trouvées porteuses d'arbovirus.

Tripteroides. Les adultes des 123 espèces de ce genre oriental et australasien (divisé en 5 sous-genres) ont les écailles dressées de la tête restreintes à l'occiput. Les soies pré-spiraculaires sont présentes. Les larves se développent dans des creux d'arbres, des bambous coupés, des coques de noix de coco, des feuilles engainantes, des urnes de *Nepenthes*, parfois des récipients artificiels. Certaines espèces ont des larves prédatrices. Les adultes sont diurnes, parfois anthropophiles. Leur importance médicale est inconnue.

Wyeomyia. D'après les spécialistes (Harbach, voir note de bas de page 2), ce genre hétéroclite de 139 espèces forestières néotropicales et néarctiques (réparties dans 17 sous-genres) mérite révision. Les espèces de *Wyeomyia* possèdent des soies pré-spiraculaires et pré-alaires. Les larves se développent dans des creux d'arbres, des tiges de bambous, à la base de feuilles d'Aracées, de Broméliacées et de bananiers, parfois dans des conteneurs artificiels. Les adultes sont actifs de jour en milieu forestier jusqu'à la canopée. Les femelles se gorgent sur oiseaux et mammifères, parfois sur l'homme et rarement sur des reptiles. Certains sont vecteurs d'arbovirus.

Tribu Toxorhynchitini. Elle comprend un seul genre, *Toxorhynchites*, dont les adultes des 91 espèces connues sont de très gros moustiques colorés, vert, jaune, rouge, violet. La trompe est longue et nettement incurvée vers le bas. Le scutellum est bombé.

Les larves ont un régime carnivore, voire cannibale, comportement qui a pu être utilisé en lutte biologique. Leur puissant

appareil buccal est adapté à la prédation. Elles portent de larges plaques sclérotinisées. Il n'y a pas de peigne sur le siphon et le 8e segment des larves. Les femelles de *Toxorhynchites* pondent en vol quelques œufs dans des collections d'eau en forêt, en particulier dans des creux d'arbres, des tiges de bambous et des feuilles engainantes. Du fait de leur régime non hématophage, ces moustiques n'ont aucun rôle vecteur. Ils ont cependant longtemps été utilisés en arbovirologie pour la réplication puis l'isolement de virus suite à une inoculation intrathoracique.

Tribu Uranotaeniini. *Uranotaenia*. Le genre *Uranotaenia* compte 271 espèces dans 2 sous-genres, *Pseudoficalbia* et *Uranotaenia*. Des espèces sont présentes dans les régions paléarctique, afrotropicale, orientale et australasienne. Les *Uranotaenia* sont en général de petits moustiques, avec des palpes très petits. Ils ont parfois des écailles argentées. Les écailles des ailes sont le plus souvent larges et petites. Un caractère remarquable, facile à voir, est que l'extrémité de la nervure alaire 1A rejoint la marge postérieure de l'aile avant l'intersection de la nervure médiocubitale (CuA × M3 + 4). Les femelles ont une seule spermathèque. Les larves se développent dans des mares, des marécages, des bords de rivières, des creux de rochers, des trous d'arbres, des aisselles de feuilles, des urnes de *Nepenthes*, parfois même dans des récipients artificiels. Les adultes semblent piquer des oiseaux, des reptiles et des batraciens. Quelques espèces peuvent piquer l'homme. Le rôle vectoriel des espèces de ce genre est mal connu.

ÉVOLUTIONS DES POPULATIONS ET DES ESPÈCES DE MOUSTIQUES

Le monde change. Les biotopes changent naturellement sur les périodes longues, en fonction des évolutions climatiques, de la dérive des continents et d'événements imprévisibles, comme au Jurassique la percussion de la Terre par une météorite et ses conséquences sur la faune et la flore. Les humains depuis dix millénaires, avec une accélération exponentielle ces derniers siècles, voire ces dernières décennies, ont sensiblement contribué à ces changements : mondialisation, changement climatique,

usage des sols, domestication animale, urbanisation, développement des technologies. Les moustiques n'ont pas été à l'abri de ces évolutions : ils les ont accompagnées, ils les ont subies et, pour certaines espèces, ils en ont profité.

Nous prendrons quelques exemples parmi les principaux groupes de vecteurs pour illustrer ces évolutions phénotypiques et génétiques, sur le temps long et le temps court.

Plusieurs espèces de moustiques ont été découvertes récemment dans les territoires français, hors de leur zone de distribution historique. La plupart du temps, ces espèces ont été importées dans de nouveaux territoires par les moyens de transport humains, mais parfois c'est également une lente progression due aux changements environnementaux et climatiques.

Ainsi, à titre d'exemple, en Nouvelle-Calédonie, trois espèces originaires d'Asie-Pacifique, non répertoriées précédemment, ont été signalées récemment : *Stegomyia scutellaris* (= *Ae. scutellaris*) et *Anopheles bancroftii* en 2016 et 2017, d'abord observés au niveau de l'aéroport de Noumea, ce qui peut laisser penser à une importation par avion. En 2020, *Ae. scutellaris* était considéré comme éliminé suite à un plan d'éradication efficace. *An. bancroftii* en revanche est désormais installé en plusieurs points de l'île. En 2018, la DASS-NC (Direction des affaires sanitaires et sociales, Nouvelle-Calédonie) signalait la présence sur l'île de *Culex gelidus*, vecteur potentiel du virus de l'encéphalite japonaise. La date et le mode d'introduction ne sont pas connus.

En France métropolitaine, le risque concerne essentiellement les *Aedes* (pris au sens large). Outre *Stegomyia albopicta* (= *Aedes albopictus)*, installé en 2004 (voir section « *Aedes albopictus* (= *Stegomyia albopicta*) », p. 56), *Hulecoeteomyia japonica* (= *Ae. japonicus* = *Ochlerotatus japonicus*), originaire d'Asie, a été observé pour la première fois en 2000 et considéré comme installé en 2013 dans le nord-est de la France. Comme *Ae. albopictus*, il est capable de se développer dans des gîtes créés par les humains et d'assurer la transmission de plusieurs arbovirus (virus West Nile, de la dengue, du chikungunya, etc.). *Hulecoeteomyia koreicus* (= *Ae. koreicus*) n'est pas encore répertorié sur le territoire de l'Hexagone, mais il est présent en Belgique, en Allemagne

et en Italie. D'autres espèces comme *Georgecraigius atropalpus* (= *Ae. atropalpus*) ont été signalées en France, en Italie, aux Pays-Bas, en provenance des États-Unis, mais sans implantation massive à ce stade. Si *Stegomyia aegypti* (= *Aedes aegypti*) était bien présent dans le sud de l'Europe au début du XXe siècle, il en a été éliminé et, bien que parfois réintroduit, il ne s'est pas réinstallé, à l'exception du nord de la mer Noire et peut-être de Chypre. Cette espèce est toutefois bien présente dans les territoires ultrapériphériques tropicaux français des Caraïbes, de l'océan Indien et de Polynésie.

Évolutions anciennes

Aedes aegypti (= *Stegomyia aegypti*)

Aedes (*Stegomyia*) *aegypti* (Linneaus, 1762) est probablement le moustique le plus connu dans le monde. Appelé le « *yellow fever mosquito* », le moustique de la fièvre jaune, par les anglophones, il mobilise depuis cent cinquante ans des milliers de chercheurs et d'agents de santé publique pour l'étudier et le combattre. En effet, il est présent dans toutes les zones tropicales, avec parfois des incursions temporaires ou permanentes en régions plus chaudes de zones tempérées. Il est vecteur non seulement du virus de la fièvre jaune, mais également des virus de la dengue, Zika, chikungunya et bien d'autres. On le reconnaît facilement par la présence sur le thorax d'une « lyre » de couleur argentée et de deux fines lignes centrales (aède : musicien de l'Antiquité).

On a longtemps pensé que *Ae. aegypti* était originaire d'Afrique continentale. De récentes études s'appuyant sur de nombreux échantillons et des marqueurs génétiques variés, séquences nucléotidiques, polymorphisme d'un seul nucléotide (SNPs pour *single nucleotide polymorphisms* en anglais) et loci microsatellites, ont pu retracer sa phylogénie ancienne et récente.

Aedes aegypti appartient, dans le sous-genre *Stegomyia*, au groupe *Aegypti*, qui comprend trois espèces actuelles, *Ae. mascarensis*, présent uniquement sur l'île Maurice, *Ae. pia*, présent uniquement à Mayotte, et *Ae. aegypti*, présent sur toutes les îles du sud-ouest de l'océan Indien et dans toutes les zones tropicales. L'espèce *Ae. aegypti* comprend plusieurs « sous-espèces » différenciables par

leur morphologie (couleur, écailles), leur génétique, leur comportement, leur compétence vectorielle et leur distribution : les deux grandes formes sont *Ae. aegypti formosus* (plutôt noire) et *Ae. aegypti aegypti* (plus pâle). Des auteurs ont également décrit une sous-espèce *quenslandensis*, et il est possible que des *Ae. aegypti* de l'île de la Réunion, et peut-être de Madagascar, constituent d'autres taxa.

Le patron évolutif actuellement considéré comme le plus probable est le suivant : alors que le bloc continental comprenant Madagascar et les futures îles Maurice, Mayotte, la Réunion s'éloignait progressivement du bloc africain, le groupe *Aegypti* a émergé à partir des ancêtres *Stegomyia* africains il y a environ 16 millions d'années (7-20 MA), donnant naissance à plusieurs espèces : *Ae. pia* (15 MA), *Ae. aegypti* forme Madagascar (7 MA), *Ae. mascarensis* (5 MA), *Ae. aegypti sensu stricto* (5 MA).

Ce sont les descendants de ces *Ae. aegypti* s.s. qui se sont installés en Afrique continentale, il y a moins de 85 000 ans, évidemment dans des milieux totalement sauvages. Ce n'est que lorsque les humains ont commencé à anthropiser les milieux, à se sédentariser et probablement à stoker l'eau il y a environ 10 000 ans, que *Ae. aegypti* a évolué en deux grandes « sous-espèces » (ou populations/formes) : *Ae. aegypti formosus*, conservant des caractères sauvages, et *Ae. aegypti aegypti,* commensal des humains, très anthropophile et pondant ses œufs dans des gîtes créés par l'homme.

Jusque-là, *Ae. aegypti sensu lato* était resté africain, mais au XVe siècle, l'essor du commerce maritime, essentiellement lié à la traite des esclaves, a permis l'introduction et l'implantation d'*Ae. aegypti* dans les Caraïbes et en Amérique du Sud à partir de villages côtiers d'Afrique de l'Ouest et du Centre, puis plus tard, au milieu du XIXe siècle, sur le continent asiatique à partir d'Afrique de l'Est, et enfin au XXe siècle dans les îles du Pacifique.

Aedes aegypti était également installé en Europe du Sud, mais il a été éliminé au XXe siècle par la diminution des jarres de stockage d'eau domestique et l'usage du dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT). *Ae. aegypti* a été responsable de la terrible épidémie urbaine de dengue à Athènes en 1928, qui toucha plus de 1 million de personnes et en tua plus de 1 500.

Le complexe *Anopheles gambiae*

Les entomologistes qui travaillaient sur le paludisme en Afrique ont compris dans les années 1960 que ce qu'on appelait *Anopheles gambiae* (Giles, 1902), connu pour être le redoutable vecteur de *Plasmodium*, était un complexe d'espèces morphologiquement identiques ayant des distributions, des comportements, des biologies et des compétences vectorielles différentes.

Le complexe a d'abord été divisé, dans les années 1960, en quatre entités *Anopheles gambiae* A, B, C d'eau douce, et D d'eau saumâtre, sur des arguments écologiques, reproductifs et chromosomiques observables sur des cellules trophocytaires des ovaires de femelles gravides et sur les cellules des glandes salivaires de larves. Plus les études progressaient, plus les entomologistes prenaient conscience de l'extraordinaire polymorphisme génétique et de la plasticité écologique des espèces et des populations du complexe *Gambiae*. Un intérêt majeur en santé publique, des échantillonnages massifs dans toute l'Afrique, des financements importants, une révolution conceptuelle et technologique en génétique/génomique des populations, jusqu'au séquençage à haut débit, ont conduit à reconnaître dans ce complexe un nombre de plus en plus important d'espèces et d'écotypes.

Par exemple, l'espèce d'eau douce *An. gambiae*, jumelle d'*An. arabiensis*, a d'abord été subdivisée en 5 formes chromosomiques (Forest, Savana, Mopti, Bamako, Bissau), puis en formes moléculaires (M et S) se croisant peu ou mal, puis récemment en 3 espèces (*An. coluzzii*, *An. gambiae*, *An. tengrela*).

Au 1er janvier 2021, 10 espèces sont incluses dans le complexe *Gambiae*, certaines d'intérêt majeur en santé publique, comme *Anopheles arabiensis*, *An. gambiae* et *An. coluzzi*, d'autres localisées géographiquement et non vectrices d'agent infectieux aux humains. Nous en présentons ci-dessous les principales caractéristiques biologiques et les hypothèses sur leur phylogénie. Toutes ces espèces sont nocturnes, mais piquent parfois le jour dans des lieux sombres.

– *Anopheles amharicus* : initialement appelée *An. quadriannulatus B*, cette espèce zoophile est localisée en Éthiopie et n'a pas de rôle vecteur. Ses gîtes larvaires sont inconnus.

– *Anopheles arabiensis* : vecteur majeur de *Plasmodium*. Présent dans toute l'Afrique intertropicale, du Sénégal à Madagascar, mais absent des régions trop humides d'Afrique centrale. Des populations se retrouvent parfois en altitude. Selon les milieux, il pique de préférence les animaux, bétail en particulier, mais est également très anthropophile. Il entre volontiers dans les habitations. De nombreuses populations ont sélectionné des résistances aux insecticides, pyréthrinoïdes en particulier.
– *Anopheles bwambae* : vecteur secondaire de *Plasmodium* mais présent uniquement dans des sources thermales en Ouganda.
– *Anopheles coluzzii* : vectrice majeure de *Plasmodium*, cette espèce, issue de l'ancienne dénomination *An. gambiae* forme M, est présente du Sénégal à l'Afrique centrale et à l'Angola. L'espèce est diversifiée génétiquement et est adaptée à de nombreux environnements, de la forêt aux zones urbanisées. Selon les milieux, elle pique plutôt les animaux, bétail en particulier, ou les humains. Elle entre volontiers dans les habitations. De nombreuses populations ont sélectionné des résistances aux insecticides, pyréthrinoïdes en particulier.
– *Anopheles fontenillei*, présent au Gabon, récemment décrit, est forestier et zoophile, et n'a pas de rôle vecteur connu jusqu'à présent.
– *Anopheles gambiae sensu stricto* : vecteur majeur de *Plasmodium*, issu de l'ancienne dénomination *An. gambiae* forme S, il est présent dans toute l'Afrique intertropicale du Sénégal à Madagascar. Selon les milieux, il pique plutôt les animaux, bétail en particulier, ou les humains. Il entre volontiers dans les habitations. De nombreuses populations ont sélectionné des résistances aux insecticides, pyréthrinoïdes en particulier.
– *Anopheles melas*, localisé uniquement sur les côtes d'Afrique de l'Ouest. Les larves se développent dans des eaux saumâtres. Capable de transmettre des *Plasmodium*.
– *Anopheles merus*, localisé uniquement sur les côtes d'Afrique de l'Est. Les larves se développent dans des eaux saumâtres. Capable de transmettre des *Plasmodium*.
– *Anopheles quadriannulatus* : cette espèce essentiellement zoophile est localisée au sud de l'Afrique et à Zanzibar, et n'a pas de rôle vecteur, sauf exception.

– *Anopheles tengrela* : décrite en 2021 au Burkina Faso comme espèce proche d'*An. gambiae* et *An. coluzzi*, c'est une espèce anthropophile qui peut transmettre des *Plasmodium*.
Deux autres « espèces » au statut taxonomique imprécis ont été rattachées par certains auteurs à ce complexe *Gambiae* : *An. comorensis*, Brunhes, Le Goff & Geoffroy, 1997, de l'île de Mayotte, et *An. goundri*, du Burkina Faso, mais uniquement sur des arguments génétiques et sans holotype de référence. Ce « taxon goundri » est proche d'*An. tengrela*.

Le complexe *Gambiae* est un magnifique modèle pour étudier l'évolution et la spéciation écologique, y compris avec des échanges génétiques (flux de gènes) restreints entre taxa. Ce sont des moustiques initialement « sauvages » qui ont colonisé des environnements différents (eau douce/saumâtre, forêt/savane, hôtes humains/hôtes animaux, gîtes de repos anthropisés/naturels, isolement écologique ou non, etc.), ce qui a généré des voies évolutives différentes, parfois récentes. C'est le cas d'*An. gambiae* s.s. et d'*An. coluzzii*, qui se sont adaptés aux environnements humains, et continuent de le faire en s'adaptant aux gîtes urbains, à la pollution, et en sélectionnant des mécanismes de résistance aux insecticides. Ces espèces, lorsqu'il est possible de les croiser, ne donnent pas de descendants au nombre attendu sous l'hypothèse d'une panmixie. Il y a bien eu spéciation, et la spéciation est encore en cours.

Les anophèles du complexe *Gambiae* n'ont jamais réussi à s'établir durablement hors du continent africain. *Anopheles arabiensis* a temporairement envahi le nord-est brésilien en 1930, mais une lutte antivectorielle intensive, menée avec l'appui de la fondation Rockfeller sous la coordination de F.L. Soper, éradiqua les populations nouvellement installées. De même, des *An. gambiae* s.l. ont souvent été transportés par avion dans de nombreux pays hors d'Afrique, mais n'ont jamais pu s'établir.

Évolutions récentes

Groupe *Culex pipiens*

Le groupe *Culex pipiens* regroupe au moins trois espèces quasi impossibles à distinguer par la morphologie (sauf examen des genitalia mâles). Ces espèces occasionnent d'importantes nuisances

pour l'homme et sont impliquées dans la transmission d'agents infectieux. On trouve ces espèces sur tous les continents. Bien que le nombre d'espèces ou de sous-espèces composant ce groupe fasse débat entre taxonomistes, selon Harbach, il comprendrait trois espèces : *Culex pipiens* Linné, 1758, *Culex quinquefasciatus* Say, 1823, et *Culex australicus* Dobrotworsky & Drummond, 1953.

Culex pipiens présente deux formes. La première, *Culex pipiens pipiens*, est un moustique rural en zones tempérées (et d'altitude sous les tropiques), principalement nocturne et ornithophile, prenant ses repas sanguins sur des oiseaux essentiellement, se reposant à l'extérieur des habitations. Les larves se développent dans de l'eau peu ou pas polluée (mare, marais, etc.). Cette forme est eurygame (les adultes nécessitent un grand espace pour l'accouplement) et anautogène (les femelles ont obligatoirement besoin de sang pour produire et pondre des œufs). La seconde, *Culex pipiens molestus*, correspond à un moustique commun « des villes » qui pique les humains et dont les larves se développent dans des gîtes artificiels parfois très pollués par des matières organiques (récipients abandonnés, égouts, vides sanitaires, etc.). Elle pique et se repose très fréquemment à l'intérieur des habitations. Cette forme anthropique est sténogame (au contraire de la forme *pipiens*, eurygame) et peut éventuellement produire des œufs sans repas de sang. Ces deux formes sont parfois considérées comme deux sous-espèces, mais des flux de gènes existent entre elles.

Cx. pipiens est impliqué dans la transmission d'agents pathogènes aux oiseaux (principalement des arbovirus : virus West Nile, de l'encéphalite de Saint-Louis, de l'encéphalite japonaise ou Sindbis), ainsi qu'aux mammifères et à l'homme sous sa forme *molestus* (virus West Nile, de la fièvre de la vallée du Rift) ; la forme *molestus* peut être considérée comme un vecteur « pont » capable d'assurer des transferts de virus enzootiques de la faune sauvage vers les animaux domestiques et l'homme.

Culex quinquefasciatus est l'équivalent écologique et physiologique de *Cx. pipiens* forme *molestus* en zones tropicales anthropisées. Il est impliqué dans la transmission d'agents pathogènes à l'homme (filariose de Bancroft et arbovirus). Dans certaines

régions du monde, *Cx. pipiens* et *Cx. quinquefasciatus* sont présents en sympatrie (deux espèces génétiquement proches partageant de mêmes zones de distribution), permettant des phénomènes d'introgression (hybridation), notamment en Amérique du Nord et du Sud, au sud-ouest et à l'est de l'Asie, à Madagascar et en Australie (mais *a priori* peu en Afrique). En Asie tempérée, des hybrides ont été décrits sous la forme nominale *Culex pipiens pallens* Coquillett, 1898. Ces hybrides sont impliqués comme vecteurs de la filariose lymphatique et du virus de l'encéphalite japonaise.

La troisième espèce, *Cx. australicus*, pourrait dériver d'un ancêtre commun à *Cx. pipiens* et *Cx. quinquefasciatus*. Ce moustique ne semble pas avoir d'intérêt médical.

Aedes albopictus (= *Stegomyia albopicta*)

Aedes albopictus (Skuse, 1894), ou « moustique tigre », est originaire d'Asie du Sud-Est où il est fréquent. Il est vecteur des virus de la dengue, Zika, chikungunya et bien d'autres, naturellement ou expérimentalement. On le reconnaît par la présence d'une ligne médiane d'écailles blanches sur le thorax.

Aedes albopictus appartient, dans le sous-genre *Stegomyia*, au groupe *Scutellaris*, qui comprend une quarantaine d'espèces, et au sous-groupe *Albopictus*, auquel sont rattachées 11 espèces décrites et des espèces jumelles probables identifiées en Asie du Sud-Est mais non encore décrites. Dans ce sous-groupe, seul *Ae. albopictus* a une distribution mondiale. Toutes ces espèces ont des caractères morphologiques proches, ce qui rend leur identification difficile, voire impossible sans l'aide d'outils moléculaires. En Asie du Sud-Est, plusieurs espèces du sous-groupe *Albopictus* sont parfois en sympatrie, comme *Ae. albopictus, Ae. flavopictus, Ae. pseudalbopictus, Ae. subalbopictus, Ae. patricae, Ae. seatoi* et *Ae. novalbopictus.* En Europe, on trouve parfois ensemble *Ae. albopictus* et *Ae. cretinus* dans la péninsule hellénique et les îles et pays voisins.

Les espèces du sous-groupe *Albopictus* étant mal connues, et souvent difficiles à échantillonner, il y a peu d'études phylogénétiques. Il est probable que toutes ces espèces aient un ancêtre

commun, originaire des forêts d'Asie du Sud-Est, et que quelques-unes de ces espèces aient pu s'adapter aux humains, partiellement dans des villages, ou totalement comme *Ae. albopictus*, qui a presque perdu son caractère forestier ancestral.

Cette adaptation à l'environnement humain (gîtes larvaires, abris pour les adultes, repas de sang, déplacements des humains) a ouvert la voie à une expansion d'*Ae. albopictus* dans les zones habitées.

Le succès de l'invasion d'*Ae. albopictus* est lié à son potentiel adaptatif et à sa grande plasticité écologique et physiologique. C'est une espèce généraliste, car capable de coloniser des gîtes larvaires naturels (creux de rochers, trous d'arbres, bambous, etc.) et anthropiques (vases, fûts, pneus, regards d'eau pluviale, etc.). Elle est capable de piquer de nombreux hôtes animaux en l'absence d'humains. Ces caractéristiques lui permettent donc de coloniser des environnements selvatiques et anthropiques.

Ses œufs résistent plusieurs mois à la dessiccation, permettant ainsi leur dispersion *via* le transport de toute sorte de récipients vidés de leur eau ; par exemple, le commerce international des pneus usagés, gîtes préférentiels pour l'oviposition et le développement des larves, a permis le transport de l'espèce sur tous les continents. En climat tempéré, les œufs sont capables de diapause hivernale, induite à l'automne par des variations de la photopériode. Ils éclosent au printemps lors de la remise en eau des gîtes, lorsque les jours rallongent et que les températures augmentent.

Avant 1979, la distribution géographique connue d'*Ae. albopictus* s'étendait de l'Asie-Pacifique à l'océan Indien (la Réunion et Madagascar). Il est probable qu'*Ae. albopictus* ait accompagné les vagues successives de colonisation du sud-ouest de l'océan Indien par les peuples d'origine indonésienne il y a plusieurs siècles. À la fin des années 1970, *Ae. albopictus* a débuté sa phase d'expansion vers d'autres continents, les Amériques dans les années 1980, puis l'Afrique et l'Europe. Aujourd'hui, l'espèce est établie dans une centaine de pays. Par exemple, en Europe, en 2021, l'espèce est implantée dans au moins 20 pays, en particulier ceux du pourtour méditerranéen, et son expansion se poursuit année après année.

Il est probable que des populations « modernes », c'est-à-dire très anthropisées, aient regagné l'Asie du Sud-Est et se soient trouvées en compétition avec les populations ancestrales, qu'elles ont alors remplacées dans les zones urbaines.

Concernant la France, pour le moment *Ae. albopictus* est présent en Corse et dans l'Hexagone, à Mayotte et à la Réunion, mais absent des autres territoires.

Il n'est pas trop difficile de prédire l'avenir épidémiologique d'*Ae. albopictus.* Sa répartition géographique va augmenter, notamment dans les régions tempérées, son contrôle par les insecticides sera plus difficile en raison de l'émergence de résistances, et des virus pathogènes pour l'homme vont s'adapter à ce nouveau vecteur, y compris le virus de la fièvre jaune, ou des virus actuellement inconnus transmis par les moustiques *Aedes* de lisière de forêt d'Amérique du Sud, d'Asie du Sud-Est ou d'Afrique centrale.

DES MOUSTIQUES QUI ONT FAIT L'HISTOIRE

Les moustiques, comme nuisances et comme vecteurs, ont contribué à façonner notre monde. Si le poids de maladies vectorielles comme le paludisme et la fièvre jaune, avec leurs millions de morts au cours de l'histoire, est bien appréhendé, d'autres agents pathogènes (*Wuchereria bancrofti* ou filaire de Bancroft, les virus West Nile, la dengue, et plus récemment Zika et le chikungunya) transmis par les moustiques ont pu également changer localement le cours de l'histoire.

L'exhaustivité étant impossible dans ce domaine, soit par méconnaissance, soit en raison de trop nombreux exemples, nous ne développerons que quelques événements significatifs, depuis l'Antiquité jusqu'aux Temps modernes, en nous concentrant surtout sur ce qui touche la France et le monde francophone.

Le paludisme dans l'histoire antique et l'époque moderne

Les plus anciennes suspicions de maladies et d'épidémies dues à un agent infectieux transmis aux humains par des moustiques datent de plusieurs milliers d'années. S'il est impossible d'affirmer

avec certitude de quelles maladies il s'agissait, certains symptômes sont suffisamment évocateurs pour les rattacher à une pathologie. Il arrive également que l'on retrouve des traces d'acides nucléiques d'agents infectieux dans les tissus des vertébrés, comme des traces d'ADN de *Plasmodium falciparum* dans des momies datées de 3200 ans avant notre ère.

Les premières traces écrites à notre disposition remontent à l'Antiquité.

Le *Huangdi Nei Jing*, ouvrage de médecine chinoise traditionnelle, attribué à l'empereur Jaune, 2700 av. J.-C, mais écrit 2 000 ans plus tard, décrit la rythmicité d'accès de fièvres, caractéristique du paludisme.

Hippocrate (ve siècle avant notre ère), philosophe et médecin grec, considéré comme « le père de la médecine », décrit des fièvres ayant la symptomatologie du paludisme et fait un lien entre les marais et ces fièvres dans son *Traité des airs, des eaux et des lieux*. Il écrit dans le *Traité des vents* : « Si on connaissait la cause des maladies, on saurait les guérir. […] L'air est la cause des fièvres sporadiques. L'air est la cause des principaux phénomènes qui accompagnent les fièvres : frissons, tremblements, bâillements, résolution des articulations, sueurs, céphalalgies. » S'il décrit bien les symptômes de la maladie, il se trompe sur l'origine du paludisme, plutôt lié à l'eau dans laquelle prolifèrent les larves de moustiques qu'à l'air, les *Plasmodium* n'étant pas transmis par aérosol.

Galien (129-201), après Hippocrate, alerta sur l'existence d'un lien entre cette maladie et la présence de marais, attribuant aux « miasmes » (le mauvais air = *mal'aria*) des zones humides la responsabilité de la propagation de maladies. C'était le cas autour de la Rome antique, où Galien exerça, et où les nombreuses zones marécageuses très insalubres provoquaient ce qu'on appelait la fièvre de Rome.

D'après Pierre Ambroise-Thomas dans *La Petite et la Grande Histoire du paludisme* (2007), le paludisme est crédité (sans preuves réelles) de la mort de grands dirigeants (Toutankhamon, Alexandre le Grand, Gengis Khan, Philippe II, Édouard IV

d'Angleterre), de papes (Jean XV, Grégoire V, Damase II, Léon X et Urbain VII), d'artistes (Dante, Le Caravage, Lord Byron), et plus récemment de sportifs (Fausto Coppi, qui décède en 1960 après avoir contracté le paludisme en Haute-Volta, actuellement Burkina Faso). L'histoire veut que les immenses conquêtes d'Alexandre le Grand auraient été freinées en 323 avant J.-C. par son décès, à 32 ans, attribué soit au paludisme (moustiques *Anopheles*), soit à la fièvre du virus West Nile (moustiques *Culex*).

Les moustiques ont marqué l'histoire plus récente de l'Europe, où le paludisme était présent jusqu'en Scandinavie. Près de 1 500 ans après Galien, l'Italie et Rome restaient très impaludées. En juillet 1623, parmi les cinquante-cinq cardinaux se réunissant à Rome pour élire un nouveau pape, une dizaine décédèrent de ce qui semble être le paludisme dans les deux semaines qui suivirent l'élection.

En France, sur l'actuel territoire hexagonal, la Vendée, la Sologne, les Dombes, la Camargue étaient envahies de moustiques et les fièvres y étaient fréquentes. La construction du château de Versailles, avant canalisation des eaux de surface, a vu de nombreux décès probablement dus au paludisme.

D'après Saint-Simon (1675-1755), Versailles au début du XVIIe siècle est « le plus triste et le plus ingrat de tous les lieux, […] tout y est sable mouvant et marécages ». Le chantier des bâtiments de Versailles est freiné en 1687 par une épidémie, probablement de paludisme. Mme de Sévigné, parlant de la construction du parc, signale que « les fontaines coûtent cher… Sans parler des malades et des morts ». Louis XIV, lui-même, aurait contracté le paludisme dont il aurait guéri en ayant acheté à Talbot, un apothicaire anglais, une préparation de quinquina, l'ancêtre de la quinine, issue d'un arbre sud-américain (*Cinchona* sp.).

Même de petites villes éloignées des marécages peuvent être concernées. Thiers (Puy-de-Dôme), où des moines italiens avaient tenté de développer la riziculture sur les berges de la rivière Durolle, est touchée par une épidémie de fièvres et une surmortalité en 1741. Les populations, faisant le lien avec ces changements environnementaux, s'opposèrent au développement des rizières et chassèrent les moines.

Les grands chantiers de l'époque contemporaine

L'histoire de France, c'est aussi l'histoire de ses colonies, en particulier en Afrique et dans les Amériques. Un des freins à la colonisation de l'Afrique, « pays des fièvres, tombeau de l'homme blanc », a été le paludisme et la fièvre jaune.

Si toute l'Afrique est concernée, certains événements sont plus marquants que d'autres. C'est le cas de la conquête militaire française à Madagascar en 1895. Au total, 5 756 militaires sur 21 600 décèdent lors de cette expédition, dont seulement 25 tués au combat et 5 731 des suites de maladies, majoritairement le paludisme, déjà diagnostiqué parasitologiquement à cette époque.

Plus tard, Edmond et Étienne Sergent racontent dans *Histoire d'un marais algérien* (1947) comment, entre 1927 et 1934, ils contribuèrent à la mise en valeur de la plaine de la Mitidja, en Algérie, par l'élimination des moustiques. Cette plaine, très marécageuse, au sud d'Alger, voyait mourir du paludisme entre 10 et 20 % de sa population : habitants algériens, colons et soldats français qui, dès 1831, au début de la conquête de l'Algérie par la France, étaient touchés par les fièvres. Les deux frères entreprirent, sur les conseils d'Émile Roux, de l'Institut Pasteur à Paris, de rendre la région salubre par une véritable lutte intégrée contre les parasites avec la quinine, contre les anophèles avec des insecticides et des moustiquaires, et en drainant et en asséchant les marais. Cette zone était redevenue habitable dix ans plus tard et elle est désormais une riche plaine agricole.

Un autre exemple frappant des conséquences du paludisme sur les grands mouvements militaires du XXe siècle est bien décrit également par Edmond et Étienne Sergent dans leur livre *L'Armée d'Orient délivrée du paludisme* (1932). Ils dépeignent comment les troupes françaises de l'armée d'Orient, mais aussi allemandes et ottomanes, en conflit durant la Première Guerre mondiale lors de l'expédition de Salonique en Macédoine, furent handicapées par les nombreux cas de paludisme dans leurs rangs. Leurs recommandations (surveillance, diagnostic, quinine, moustiquaires) contribueront à la santé des troupes et à donner l'avantage à l'armée d'Orient.

La fièvre jaune, qu'on a un peu oubliée en raison d'un excellent vaccin, continue pourtant de tuer près de 30 000 personnes par an, essentiellement en Afrique. La France a été confrontée à la fièvre jaune très tôt, lors des incursions en Afrique et du commerce triangulaire d'esclaves entre l'Afrique de l'Ouest et les Amériques. Le virus et le moustique *Ae. aegypti* ont été introduits au XVe siècle dans les Antilles, où des épidémies de fièvre jaune ont sévi. La première épidémie de « fièvre jaune » répertoriée semble être celle de Saint-Domingue en 1494 (deux ans après la traversée de l'Atlantique par Christophe Colomb). Plus tard, en 1648, une épidémie frappe la Guadeloupe, et il est probable que le virus de la fièvre jaune tua plusieurs milliers de soldats de Napoléon, en plus d'affrontements meurtriers, lors de l'expédition de Saint-Domingue en 1802 contre Toussaint Louverture et Dessalines. Les troupes françaises capitulèrent en 1803, ouvrant la voie à l'indépendance de Saint-Domingue, qui prit alors le nom d'Haïti. Les mésaventures « vectorielles » françaises dans les Amériques se poursuivent en 1881, année durant laquelle la France doit abandonner la construction du canal de Panama, suite à plus de 5 600 décès attribués à la fièvre jaune et au paludisme (20 000 selon les Américains). Les États-Unis en reprendront avec succès la construction en 1904 après une grande campagne de démoustication.

Par ailleurs, au fur et à mesure du développement des villes, de nombreuses régions d'Afrique centrale et de l'Ouest ont subi de meurtrières épidémies de fièvre jaune, comme en témoigne la stèle installée sur l'île de Gorée, au Sénégal, rendant hommage aux 21 agents français des services de santé militaires décédés de la fièvre jaune durant la lutte contre l'épidémie de 1878, qui fit plusieurs centaines de morts.

À la faveur des échanges transocéaniques, le virus et le moustique *Ae. aegypti* ont même été introduits dans des villes de France hexagonale et en Europe, où des épidémies ont pu survenir (par exemple Gibraltar en 1805, Barcelone avec probablement 20 000 morts en 1821, Saint-Nazaire en 1861 puis en 1908).

Suite à diverses épidémies aux conséquences mondiales, le choléra d'abord, mais également la fièvre jaune et la peste, deux maladies

vectorielles dont on ignorait encore le mode de transmission, les États se mobilisent dès 1851, et tiennent à Paris la première conférence sanitaire internationale, en quelque sorte l'ancêtre du « Comité de santé » de la Société des Nations, puis de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et du règlement sanitaire international, adopté cent ans plus tard en 1951.

Les moustiques ne sont pas toujours des vecteurs. Parfois ils sont aussi ce qu'on appelle des nuisants. En cas de très forte abondance, ils peuvent conduire à des prises de décision à fort impact sociétal et économique. Ce fut le cas dans le sud de la France durant la seconde moitié du XXe siècle.

Jusque dans les années 1960, le littoral du Languedoc était considéré comme insalubre en raison de l'abondance des moustiques dans les zones humides. En plus du fardeau sanitaire, c'était un frein au développement économique. Au début du XXe siècle, le paludisme sévissait encore en Camargue avec plusieurs espèces de vecteurs possibles (*Anopheles atroparvus* et *An. melanoon*, du complexe *An. maculipennis*, et *An. claviger*), comme Alphonse Lavéran, prix Nobel en 1907 pour sa découverte des *Plasmodium*, le signale suite à une mission autour d'Aigues-Mortes en 1899. Son diagnostic est très simple : la région est envahie d'anophèles en zone rurale. Il préconise la destruction des larves de moustiques, l'utilisation de quinine, l'éloignement des humains et des animaux, et quand c'est possible le drainage. Soixante ans plus tard, en 1962, le gouvernement français lancera la mission Pierre Racine, visant à développer le Languedoc par de grands travaux d'assainissement et de lutte contre les moustiques. Ce plan donna naissance à l'Entente interdépartementale pour la démoustication-Méditerranée (EID), à une diminution extrêmement importante des densités de moustiques autour des zones habitées, et d'un point de vue économique à l'essor du tourisme dans la région, incluant la création de La Grande-Motte.

Il y a fort à parier que l'histoire n'est pas finie. L'humanité a vu une accélération de l'émergence de maladies infectieuses ces dernières décennies, comme les pandémies de chikungunya et de Zika, et l'endémisation de la dengue, trois maladies

dont les virus sont transmis par des moustiques *Aedes*. Des cas autochtones de ces 3 arboviroses sont survenus récemment dans le sud de la France. Dans les zones les plus touchées, ces maladies ont des impacts sanitaires, sociétaux et économiques importants. D'autres virus et agents infectieux connus et non connus, vectorisés par les moustiques, sont en embuscade et pourraient eux aussi contribuer « à faire l'histoire ».



LES MOUSTIQUES, SEULEMENT DES NUISIBLES ?

ANNA-BELLA FAILLOUX ET SYLVIE LECOLLINET

Quand on évoque les moustiques, rares sont les anecdotes ou les expériences personnelles ou collectives qui ne tournent autour des nuisances associées aux piqûres de moustiques ou aux maladies transmises par les moustiques ; on nous présente très tôt les moustiques comme les animaux les plus dangereux au monde, en raison de la variété et de la sévérité des maladies qu'ils propagent. Nous chercherons dans ce chapitre à comprendre si nous sommes tous égaux face aux nuisances et aux maladies vectorielles, à appréhender les facteurs contribuant à l'émergence de maladies transmises par les moustiques et leur importance médicale, mais aussi à envisager la contribution des moustiques à notre écosystème partagé.

LES NUISANCES ET LES RÉPONSES À LA PIQÛRE DES MOUSTIQUES

Les moustiques femelles hématophages localisent les humains, ou les autres animaux, par un ensemble de *stimuli* environnementaux (température, humidité) et sensoriels, comme les couleurs ou des molécules chimiques émises par l'hôte ; une combinaison de plusieurs signaux chimiques d'origine humaine, notamment le dioxyde de carbone, l'acide lactique et d'autres composés organiques volatils (comme l'acétone et l'ammoniaque), contribue ainsi à guider les moustiques sur de plus longues distances. Les répulsifs utilisés jusqu'ici (DEET, ou N,N-diéthyl-3-méthylbenzamide, IR3535, ou butylacétylaminopropanoate d'éthyle, picaridine, PMD, ou paramenthane-3,8-diol) agissent sur les récepteurs olfactifs impliqués dans la reconnaissance de ces signaux chimiques.

Tous les humains ne souffrent pas des piqûres de moustiques avec la même fréquence ou la même intensité. Certains individus attirent plus les moustiques que d'autres, ce qui s'explique en partie par des différences dans la composition et l'intensité de l'émission de substances attractives pour les moustiques. Les facteurs qui contribuent à de telles différences individuelles sont mal compris et encore controversés : le microbiote cutané, l'alimentation et la génétique (comme les allèles HLA) modulent la production d'attractifs pour les moustiques. Deux autres facteurs semblent favoriser l'attraction des moustiques, à savoir la grossesse et l'infection par le virus de la dengue ou par *Plasmodium falciparum* et *P. vivax*, deux agents du paludisme humain. Fait notable, des effets combinés de l'infection par *Plasmodium* chez l'homme et le moustique facilitent la transmission du parasite : les moustiques infectés par *Plasmodium falciparum* sont plus fortement attirés par les humains. Par ailleurs, plusieurs études rapportent une augmentation de l'attractivité des moustiques *Anopheles* (*An. gambiae*, *An. arabiensis*) pour les femmes enceintes ; celle-ci se traduit par une fréquence et une susceptibilité accrue aux maladies transmises par les moustiques, et en particulier le paludisme.

Les piqûres de moustiques vont occasionner de la douleur et des réactions allergiques qui peuvent affecter les activités humaines et la qualité du sommeil. Des réactions allergiques sévères locales ou générales (urticaire, anaphylaxie) sont régulièrement observées et font intervenir des mécanismes immunologiques d'hypersensibilité, avec des manifestations immédiates (bulles) et retardées (papules associées à un prurit), en réponse aux allergènes injectés dans la salive du moustique. Certains profils présentent un risque de réactions accrues aux piqûres de moustiques, lors d'expositions élevées aux piqûres (travail en extérieur, etc.), lors d'absences d'exposition antérieure aux moustiques autochtones (nourrissons, jeunes enfants, touristes, etc.) ou lors d'infections associées à des lésions lymphoprolifératives (comme lors de l'infection par le virus d'Epstein-Barr).

Chaque espèce de moustique injectera lors du repas sanguin le plus souvent entre 3 et 16 allergènes salivaires, spécifiques de l'espèce ou communs à plusieurs espèces ; une étude comparant

les réactions allergiques aux protéines salivaires de 5 espèces de moustiques (*Ae. aegypti, Ae. vexans, Ae. albopictus, Anopheles sinensis* et *Culex quinquefasciatus*) mais n'intéressant que 14 individus suggère que la salive d'*Ae. albopictus* pourrait être plus allergisante. Une désensibilisation naturelle aux allergènes contenus dans la salive de moustiques peut se produire pendant l'enfance ou lors d'une exposition prolongée à ces moustiques.

LES MOUSTIQUES COMME VECTEURS D'AGENTS PATHOGÈNES

La découverte de la transmission d'agents pathogènes par les moustiques est somme toute récente, puisqu'il a fallu attendre que les scientifiques soient capables d'isoler et de reconnaître les premiers agents pathogènes au sein des moustiques ; Sir Patrick Manson, médecin écossais, a ainsi jeté les bases de la médecine tropicale moderne en impliquant le moustique dans la transmission des filaires et en suivant le développement du parasite dans le corps de l'insecte dès 1877, quand la démonstration de la transmission du paludisme par les moustiques a valu à Ronald Ross le prix Nobel de physiologie-médecine en 1902. Et pourtant, dès l'Antiquité déjà, une relation étroite entre l'apparition de fièvres et la présence de zones marécageuses infestées de moustiques était relevée, poussant les sociétés humaines à assécher ces zones ou à construire villes et villages à distance des marécages. Actuellement, les maladies à transmission vectorielle correspondent à près de 23 % des maladies infectieuses émergentes, et à 28,8 % de celles survenues durant les deux dernières décennies. Ces maladies figurent parmi les principales causes de morbidité et de mortalité pour l'homme et les animaux. À titre d'exemple, le paludisme reste la première cause de mortalité sur le continent africain, même s'il est en net recul aujourd'hui grâce à l'utilisation des moustiquaires imprégnées et à la disponibilité des thérapies combinées à base d'artémisinine, qui ont permis d'éviter 663 millions de nouveaux cas depuis 2000. Par ailleurs, la dengue affecte 390 millions de personnes chaque année, dont 96 millions de cas symptomatiques. Très récemment, le chikungunya et le Zika ont occupé le devant de

la scène en étant respectivement à l'origine des pandémies de 2013-2014 et 2015-2016. La perturbation des écosystèmes et l'intensification des échanges internationaux, accentués par les changements climatiques, ont largement contribué à l'expansion des espèces vectrices anthropophiles (comme *Aedes albopictus*) et à la dissémination mondiale de ces virus transmis par les moustiques. Pour rappel, seules les femelles moustiques, en se gorgeant du sang d'un hôte vertébré, peuvent contribuer à la transmission des agents pathogènes.

Les différents agents pathogènes transmis par les moustiques et leurs cycles épidémiologiques

Les agents pathogènes transmis entre des hôtes vertébrés par un moustique vecteur sont principalement des protozoaires, des nématodes et des virus ; ils exploitent des écosystèmes forestiers et ruraux très complexes, selon un cycle dit « selvatique », faisant intervenir de nombreuses espèces vectrices majoritairement zoophiles et infectant une grande variété d'hôtes non humains (principalement des oiseaux et/ou des mammifères) (figure 5). L'émergence chez l'homme coïncide avec la « capture » par un arthropode anthropozoophile (piquant à la fois l'homme et l'animal) d'un agent pathogène d'origine selvatique pour initier un cycle interhumain ; les préférences trophiques des vecteurs jouent alors un rôle fondamental en assurant le relais entre l'animal et l'homme. Deux grands cas de figure sont alors envisageables :

– l'homme est un hôte accidentel. Il développe une virémie de courte durée et une faible charge virale ne permettant pas d'infecter de nouveaux vecteurs. Il est ainsi considéré comme une impasse épidémiologique. C'est le cas de nombreux arbovirus tels que le virus West Nile, le virus de l'encéphalite japonaise, les virus des encéphalites équines de l'Ouest, de l'Est ;

– l'homme devient hôte réservoir et amplificateur. Il développe une virémie/parasitémie suffisamment élevée pour infecter de nouveaux moustiques. Dans ce cas, l'agent pathogène circule au sein de cycles épidémiques urbains entre l'homme et les moustiques anthropophiles. C'est le cas de *Plasmodium falciparum*, des virus de la dengue, du chikungunya, de la fièvre jaune et du Zika. Ces agents pathogènes se sont affranchis de la nécessité

d'être amplifiés chez l'animal, sauvage ou domestique, pour assurer une transmission à l'homme.

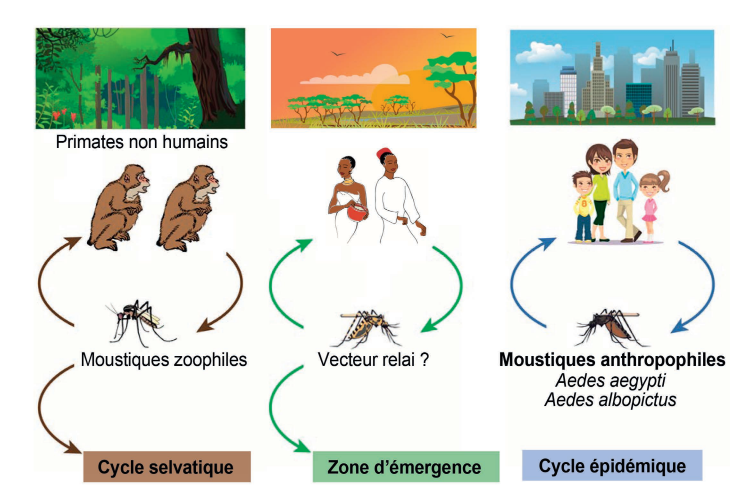


Figure 5. Les trois cycles de transmission : selvatique, intermédiaire et épidémique.

Les différents modes de transmission

Transmission verticale

La transmission verticale est définie comme la transmission d'un agent pathogène d'un moustique femelle infecté à sa progéniture. Cet agent pathogène est principalement un arbovirus pour lequel la transmission verticale est avérée par des études de terrain et expérimentalement en laboratoire. Une transmission verticale a pu être observée expérimentalement pour plusieurs espèces de parasites, mais est plus difficile à objectiver sur le terrain. On décrit la transmission verticale selon deux mécanismes principaux : la transmission transovarienne, qui se produit lorsque le virus infecte les organes reproducteurs du moustique femelle ; et la transmission trans-œuf, où l'infection a lieu dans l'œuf lors de la ponte. La transmission transovarienne est plus efficace que la transmission trans-œuf car, une fois que les organes reproducteurs sont infectés, ils le demeurent durant toute la vie du moustique, de telle sorte que de nombreux descendants peuvent

être infectés à la génération suivante. Néanmoins, la fréquence du phénomène de transmission verticale semble être inférieure à 0,1 % des moustiques, quelle que soit la famille de virus ou des espèces de moustiques. Ce mode de transmission est considéré comme un mécanisme de persistance des arbovirus dans la nature pendant les périodes non favorables à la transmission horizontale.

Transmission horizontale

Le développement d'un agent pathogène dans le moustique vecteur comporte plusieurs étapes obligées pour assurer son transfert horizontal :
– 1) ingestion de l'agent pathogène par la femelle lors d'un repas sanguin prélevé chez un hôte vertébré infecté ;
– 2) entrée de l'agent pathogène dans les cellules épithéliales de l'intestin ;
– 3) libération de l'agent pathogène dans la cavité générale ;
– 4) dissémination de l'agent pathogène dans différents tissus et organes (le tissu nerveux, le corps gras, les organes reproducteurs, les glandes salivaires) ;
– 5) infection des glandes salivaires ;
– 6) libération de l'agent pathogène par la salive émise par la femelle lors de la piqûre. La transmission horizontale des agents pathogènes par les moustiques est fortement contrainte au niveau des étapes 3 et 5.

L'infection est en général persistante chez la femelle de moustique, qui dès lors est capable d'infecter un hôte vertébré après chaque nouvelle piqûre. Elle n'a généralement que peu ou pas de conséquence sur la physiologie, l'activité motrice ou le comportement du moustique infecté. Des travaux récents montrent cependant que l'infection virale peut induire des changements dans la biologie des moustiques ; ainsi, le virus Zika entraîne une neuro-excitation dans le cerveau des moustiques *Ae. aegypti* infectés, se traduisant par une augmentation de l'activité de vol. Cependant, l'hypothèse selon laquelle l'infection virale modulerait le comportement de manière à augmenter la transmission du virus ne se vérifie pas toujours, le moustique *Culex pipiens* vecteur du virus West Nile devenant moins avide à rechercher des hôtes lorsqu'il est infecté par ce virus. L'infection par les

arbovirus peut être également responsable de changements dans les traits physiologiques impliqués dans l'estimation du risque de transmission vectorielle, comme la fécondité (nombre d'œufs pondus par les femelles moustiques) ou la fertilité (nombre de descendants viables). Les femelles d'*Ae. aegypti* infectées par le virus de la dengue produisent un nombre significativement plus faible d'œufs avec un taux d'éclosion plus faible, alors que les femelles infectées et non infectées par le virus Zika ne présentent pas de différences significatives en termes de fécondité et de fertilité.

La salive des moustiques est riche en composés anticoagulants, vasodilatateurs et immunomodulateurs qui modulent l'hémostase, l'inflammation et la réponse immunitaire de l'hôte pendant la prise du repas sanguin. Elle affecte aussi indirectement la transmission des agents pathogènes injectés de façon concomitante à la salive en facilitant l'infection, et contribue à la pathogenèse de la maladie, avec une augmentation de la virémie et de la sévérité des infections par les arbovirus dengue, West Nile, Zika, fièvre de la vallée du Rift ou Semliki Forest.

Autres modes de transmission

Bien que la transmission vectorielle soit probablement le mode de transmission le plus courant pour les arbovirus circulant au sein des populations humaines tels que chikungunya et Zika, la transmission directe interhumaine peut jouer un rôle non négligeable (figure 6). Par exemple, le virus Zika est transmis *in utero* des mères infectées au fœtus, par transfusion sanguine et par voie sexuelle ; l'ARN du virus Zika a ainsi été détecté dans le sperme jusqu'à six mois après l'infection, et du virus infectieux pendant plus d'un mois (pour des informations complémentaires sur le virus Zika et la maladie associée, voir section « Arboviroses à Flavivirus », p. 81). Bien que d'autres fluides biologiques (lait, urine, salive) ou tissus puissent être infectés par le virus Zika, des voies alternatives d'infection comme l'allaitement ou la greffe d'organes, auraient besoin d'être confirmées ou écartées.

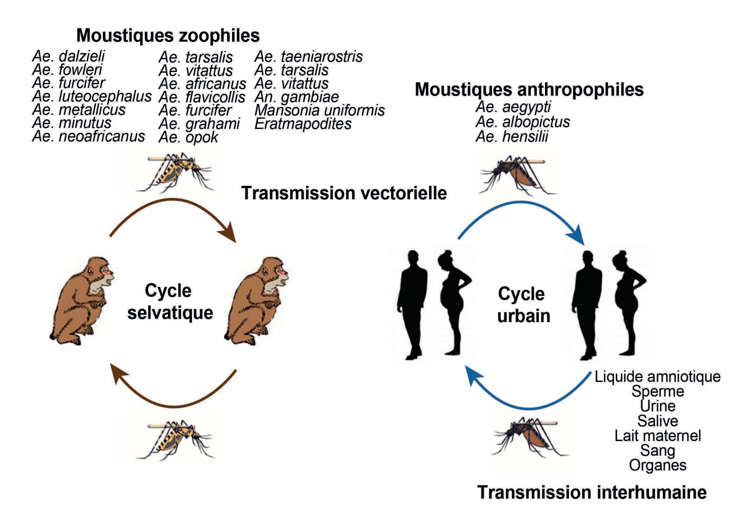


Figure 6. Les différents modes de transmission, vectorielle et non vectorielle : l'exemple du Zika (d'après Boyer *et al.*, 2018).

Les cycles à transmission vectorielle comprennent un cycle selvatique et un cycle urbain. Le mode de transmission non vectorielle implique un transfert direct d'homme à homme par contact.

LES MALADIES TRANSMISES PAR LES MOUSTIQUES ET AFFECTANT L'HOMME

De nombreuses espèces de moustiques sont capables de transmettre des agents pathogènes à l'homme, même s'il est très difficile d'estimer le nombre d'espèces de moustiques impliqués et le nombre de ces agents pathogènes ; l'avènement d'innovations technologiques décisives sur la dernière décennie (séquençage de nouvelle génération par exemple) permet d'identifier, à un rythme toujours plus soutenu, de nouveaux micro-organismes partagés par les moustiques et l'homme. Les données les plus récentes semblent indiquer que moins de 3 % des espèces recensées (88 espèces) sont des vecteurs clairement identifiés pour les quelque 80 agents pathogènes responsables de maladies humaines.

Au premier rang de ces agents pathogènes transmis par les moustiques figurent les parasites *Plasmodium* et filaires, responsables

de parasitoses, à savoir les paludismes et les filarioses, à l'impact sanitaire majeur.

Parasitoses

Les paludismes

Il y a des paludismes comme il y a des *Plasmodium*. Ces protozoaires parasites, dont on compte actuellement plus de 200 espèces, sont présents partout dans le monde, et ils peuvent infecter des hôtes vertébrés très différents. Chez l'homme, le paludisme est la maladie à transmission vectorielle la plus mortelle. Actuellement, on compte 5 espèces de *Plasmodium* qui infectent l'homme : *Plasmodium vivax, P. ovale, P. malariae, P. knowlesi* et *P. falciparum*. Le parasite responsable de la majorité des décès chez l'homme (90 % des cas) est *P. falciparum*. Ce parasite a une histoire évolutive intimement liée à celle de l'homme. Il a été introduit en Amérique du Sud, depuis l'Afrique, au cours de la traite des esclaves. Le parasite s'est adapté à de nouvelles conditions environnementales : des populations humaines différentes et de nouveaux vecteurs (*Anopheles darlingi*) différents des vecteurs africains.

Le paludisme est la maladie parasitaire la plus fréquente dans le monde. On compte 2 milliards de sujets exposés et 241 millions de cas recensés en 2021, associés à 627 000 décès. Selon l'OMS, en 2020, la grande majorité de ces cas concerne l'Afrique subsaharienne (95 %), puis l'Asie du Sud-Est (2 %) et, enfin, la région est de la Méditerranée (2,4 %). De 2010 à 2015, le taux d'incidence du paludisme a chuté de 21 % au niveau mondial et en Afrique, grâce notamment au programme de lutte contre le vecteur du paludisme par l'utilisation de moustiquaires imprégnées ; une stagnation de l'incidence est cependant observée depuis 2015 en Afrique, et plus particulièrement en région est de la Méditerranée. Les départements de la Guyane et de Mayotte sont les seules zones du territoire français où le paludisme est présent.

Le cycle de vie de *P. falciparum* nécessite une alternance entre deux hôtes : un hôte vecteur du genre *Anopheles* (chez qui le parasite aura une brève phase sexuée) et l'homme (phase de développement

asexuée chez ce dernier hôte) (figure 7). Chez l'homme, le cycle commence avec la piqûre du moustique femelle (*Anopheles* ssp.), et les sporozoïtes inoculés par le vecteur pénètrent dans les cellules hépatiques, forment un schizonte et libèrent des mérozoïtes par lyse des cellules parasitées. Les mérozoïtes hépatiques infectent les globules rouges et, à l'intérieur des érythrocytes, ils vont se transformer successivement en stade en anneau, en trophozoïte puis, après une série de mitoses, en schizonte érythrocytaire. Le schizonte érythrocytaire éclatera et rompra l'érythrocyte pour libérer des mérozoïtes. Ces derniers peuvent ensuite envahir d'autres globules rouges. Certains mérozoïtes se différencient en stades sexuels érythrocytaires (gamétocytes), qui sont les stades infectieux pour le moustique et seront absorbés par les anophèles lors du repas sanguin. Dans l'estomac du moustique, il y a alors formation d'un zygote par fécondation des gamétocytes, qui se transforme en ookinète venant se loger dans l'épithélium intestinal et se transformer en oocyste. L'oocyste contient le produit des divisions d'un seul zygote et donne naissance aux sporozoïtes qui envahissent les glandes salivaires, prêts à être transmis lors du prochain repas sanguin à un nouvel individu.

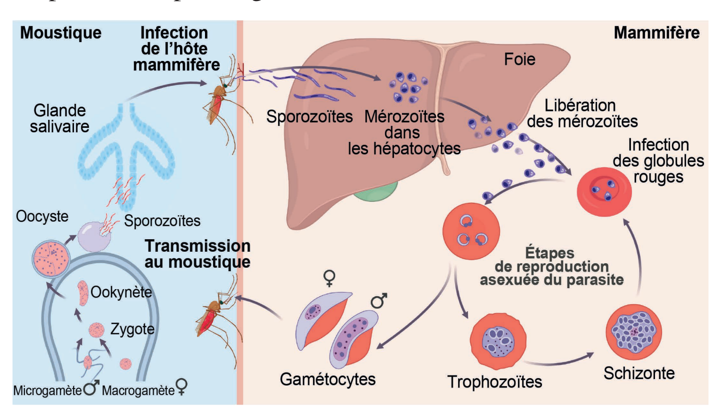


Figure 7. Le cycle du parasite *Plasmodium* chez l'hôte vertébré et l'hôte vecteur (d'après Ménard *et al.*, 2013).

Une dizaine d'espèces d'*Anopheles* sont responsables de plus de 99 % de la transmission du paludisme dans le monde. Les *Anopheles* sont des insectes peu invasifs en comparaison avec

les *Aedes*, et chaque continent héberge ses propres vecteurs *Anopheles*. En Afrique, les espèces du complexe *An. gambiae* et *An. funestu*s sont les vecteurs majeurs ; ce sont des moustiques anthropophiles qui piquent la nuit et à l'intérieur des habitations. *An. stephensi*, vecteur du paludisme dans les villes d'Asie (Inde, Pakistan, Iran), a été détecté dès 2012 à Djibouti dans la corne de l'Afrique et est en train de s'installer plus largement en Afrique de l'Est, appelant à une surveillance accrue et intégrée des vecteurs de paludisme dans la sous-région. La prévention du paludisme repose sur deux mesures complémentaires : la protection contre les piqûres de moustiques (aux niveaux individuel et collectif) et la chimioprophylaxie (le choix du traitement dépend de la zone géographique, du sujet, de la saison). Par ailleurs, plusieurs dizaines de vaccins bloquant le développement du parasite chez les moustiques vecteurs sont en cours de développement. Le vaccin RTS,S/AS01E, permettant d'immuniser contre *P. falciparum* en utilisant des protéines recombinantes antigéniques du parasite, et commercialisé depuis 2015, offre un niveau de protection modéré, mais permet de limiter l'impact clinique du paludisme dans les zones fortement infestées. La chimioprophylaxie du paludisme est un domaine en pleine évolution. Il y a moins de vingt ans, l'émergence de résistances aux 4-aminoquinoléines et aux composés sulfamides chez les *Plasmodium* a été à l'origine d'échecs thérapeutiques avec des antipaludiques historiques comme la chloroquine. Un arsenal thérapeutique élargi, s'appuyant sur des thérapies combinées à base d'artémisinine ou d'artésunate, permet désormais d'envisager le traitement des formes non compliquées ou plus sévères de paludisme chez l'homme.

De nombreux *Plasmodium* infectent les animaux, dont l'homme. En Asie, *P. knowlesi* parasite différentes espèces de primates non humains, notamment du genre *Macaca* ; il peut être responsable de cas humains. Les déforestations massives ont accru la proximité entre les primates non humains et les habitations humaines, augmentant ainsi les risques de transmission à l'homme. En Afrique, hormis *P. falciparum* qui infecte l'homme, trois *Plasmodium* sont répertoriés chez les primates non humains : *P. rodhaini* chez les chimpanzés, *P. reichenowi* et P. *schwetzi* chez

les gorilles et les chimpanzés. Des transferts du parasite du singe à l'homme et *vice versa* ont été suggérés. En Amérique, les primates non humains sont porteurs de *P. simium* et de *P. brasilianum*, alors que l'homme est parasité par *P. falciparum, P. vivax* et *P. malariae*. On estime, dans ce cas précis, que *P. vivax* et *P. malariae* ont été introduits par l'homme et qu'ils se seraient adaptés aux espèces simiennes locales, conduisant respectivement à *P. simium* et *P. brasilianum* après transfert de l'homme à l'animal.

Les filarioses

Les filaires lymphatiques sévissent dans les régions du monde où les moustiques des genres *Anopheles, Culex*, *Aedes* et *Mansonia* abondent. Les filaires sont des vers parasites nématodes dont le corps non segmenté et rond est entièrement recouvert de chitine. Les filaires les plus pathogènes pour l'homme appartiennent aux genres *Wuchereria* et *Brugia*.

C'est grâce à Sir Patrick Manson que le concept de transmission vectorielle a vu le jour en 1877 ; ce médecin écossais découvre en Inde l'implication du moustique *Cx. quinquefasciatus* dans la transmission de la filaire nématode *Wuchereria bancrofti*, à l'origine de la filariose de Bancroft. Cette filaire est strictement inféodée à l'homme, alors que d'autres filaires telles que *Brugia malayi* et *B. timori* peuvent parasiter d'autres mammifères. La filariose lymphatique constitue un important problème de santé publique dans la ceinture intertropicale du globe. Selon l'OMS, on compte en 2014 plus de 1,2 milliard de personnes vivant en zone d'endémie, dont 98 % en Afrique subsaharienne et en Asie du Sud-Est. Le nombre de sujets parasités est estimé à 120 millions, dont deux tiers en Asie du Sud-Est.

Wuchereria bancrofti, responsable de 90 % des cas de filariose lymphatique, semble être originaire des forêts du Sud-Est asiatique. Il se serait répandu vers l'ouest (Madagascar, Afrique) et à l'est (Papouasie-Nouvelle-Guinée) à la faveur des migrations humaines il y a plusieurs milliers d'années. Le parasite existe sous deux formes morphologiquement identiques, se distinguant par la périodicité d'apparition des microfilaires dans le sang périphérique. Cette périodicité est le résultat de la sélection d'une

population de filaires soumise au rythme de piqûre des vecteurs locaux impliquant un synchronisme entre la périodicité de la filaire et l'activité de piqûre des vecteurs.

On distingue la forme classique de périodicité nocturne et la forme pacifica apériodique :
– la forme classique de périodicité nocturne est transmise par des moustiques d'activité nocturne ; elle est présente en Afrique tropicale, en Asie (sous-continent indien, Chine, Japon, Indonésie, archipel malais), dans les Amériques centrale et du Sud (du Costa Rica au sud du Brésil) et dans le bassin méditerranéen (Turquie, Égypte). Les vecteurs sont généralement des moustiques du genre *Culex*, notamment *Cx. quinquefasciatus*, excepté en Afrique de l'Ouest et centrale où ce sont *An. gambiae et An. funestus* qui assurent la transmission de ce parasite à l'homme ;
– la forme pacifica apériodique est habituellement transmise par les moustiques diurnes (*Aedes* du sous-genre *Stegomyia*) et des vecteurs nocturnes tels les *Aedes* du sous-genre *Finlaya* et *Ochlerotatus*. Cette forme sévit dans certaines îles du Pacifique Sud, en Nouvelle-Calédonie, aux îles Ellice, aux îles Fidji et en Polynésie. *Ae. polynesiensis, Ae. pseudoscutellaris, Ae. upolensis* et *Ae. vigilax* sont les principaux vecteurs.

Au cours d'un repas de sang infesté, le moustique prélève des œufs embryonnés du parasite appelés « microfilaires ». Celles-ci, d'une longueur de 300 à 330 µm et d'un diamètre de 6 à 8 µm, traversent la paroi de l'estomac du moustique avant que la membrane péritrophique ne se forme. Elles perdent leur gaine et migrent vers les muscles alaires du thorax. Cette phase se déroule pendant les 12 premières heures qui suivent le repas infestant. Dans les muscles, et à une température de 25 à 30 °C, les larves se transforment en stade 1 au 5-6e jour, en stade 2 au 8-9e jour, et enfin en stade 3 au 11-15e jour. Les larves L3 infestantes migrent dans la tête du moustique et se concentrent dans le labium, d'où elles peuvent pénétrer dans l'hôte vertébré au moment de la piqûre du moustique (figure 8). Les larves L3 qui échappent à la destruction par le processus inflammatoire déclenché au site d'inoculation pénètrent dans les vaisseaux lymphatiques sous-cutanés. Elles migrent ensuite vers les ganglions régionaux ainsi que vers les ganglions profonds de

la chaîne abdominale, où elles se transforment en vers adultes. Les adultes, blancs et filiformes (Longueur = 65 à 100 mm et diamètre = 0,25 mm pour la femelle ; L = 40 mm et d = 0,1 mm pour le mâle), demeurent dans le système lymphatique. Les filaires femelles fécondées émettent des microfilaires qui sont déversées dans le sang circulant. Les premières microfilaires sont émises environ six mois après l'implantation des vers adultes dans le système lymphatique.

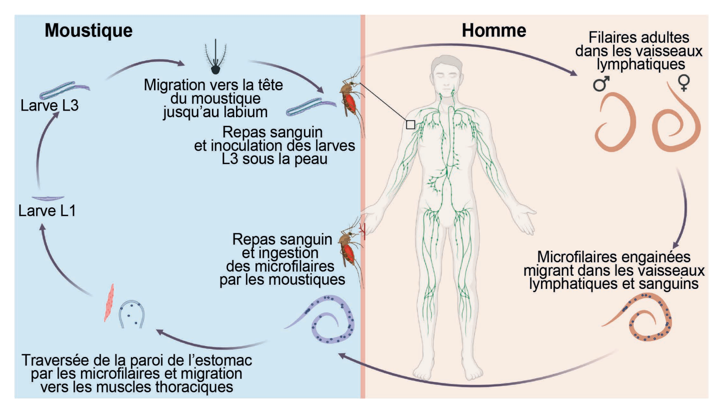


Figure 8. Le cycle de la filaire *Wuchereria bancrofti* chez l'homme et le moustique, agent causal de la filariose de Bancroft (d'après CDC, Centers for Disease Control and Prevention).

La filariose de Bancroft est une maladie dite « cumulative » en raison du nombre important de piqûres infestantes entraînant une charge parasitaire élevée chez l'homme qui va se manifester par le développement de la pathologie. Le parasite est bisexué et ne se multiplie pas chez le vecteur. Les manifestations aiguës (lymphangite, correspondant à l'inflammation des vaisseaux lymphatiques, localisée au niveau du scrotum ou des membres, et/ou adénites, inflammations des nœuds lymphatiques) peuvent survenir moins de trois mois après le début du séjour en zone d'endémie. Les manifestations chroniques (œdèmes au niveau du scrotum, chylurie, se traduisant par des urines laiteuses suite à l'écoulement de liquide lymphatique) sont une conséquence de l'accumulation des séquelles des lésions aiguës. Le stade

ultime est l'éléphantiasis, qui correspond à une hypertrophie sclérofibreuse du derme et de l'hypoderme.

Pour lutter contre la filariose, on note l'administration de microfilaricides : la diéthylcarbamazine (DEC), ou Notézine, et l'Ivermectine. L'Albendazole a des propriétés macrofilaricides. Plus de 4,9 milliards de traitements ont été réalisés depuis 2000, à travers le Programme mondial d'élimination de la filariose lymphatique (GPELF), et le nombre de sujets parasités diminue d'année en année.

Certaines filaires transmises par des moustiques telles que *Brugia malayi* sont communes à l'homme et aux animaux, mais la plupart sont strictement animales. Par exemple, plusieurs filaires du genre *Brugia : B. pahangi* en Malaisie, *B. patei* sur la côte orientale d'Afrique, *B. ceylonensis* au Sri Lanka, *B. guyanensis* et *B. beaveri* sur le continent américain infectent des carnivores, alors que *B. malayi* peut aussi bien infecter des carnivores que des primates non humains.

Les moustiques des genres *Aedes* (*Ae. aegypti* et *Ae. albopictus*) et *Culex* peuvent également assurer l'infestation des carnivores, plus rarement de l'homme, par deux dirofilaires, *Dirofilaria repens* et *D. immitis* ; ces deux nématodes présentent une aire de distribution large (Amérique, Europe, Afrique, Asie), incluant les territoires ultramarins (Antilles françaises, Guyane, la Réunion) et la France métropolitaine. En Europe, *D. repens* diffuse plus rapidement que *D. immitis* du sud vers le nord, dans des régions où les vecteurs expérimentalement compétents tels que *Ae. albopictus* sont présents.

Arboviroses

Aux côtés des grandes parasitoses que nous venons d'évoquer, les moustiques transmettent de nombreux arbovirus, des virus transmis entre hôtes vertébrés par le biais d'arthropodes hématophages, à l'impact sanitaire majeur dans les populations humaines ou animales infectées. On compte aujourd'hui plus de 500 arbovirus, parmi lesquels seule une centaine serait pathogène pour l'homme. D'un point de vue taxonomique, les arbovirus forment un groupe hétérogène de virus appartenant à des familles virales

variées. Les arbovirus transmis par les moustiques sont issus principalement de cinq familles virales : *Flaviviridae* (genre *Flavivirus*, avec les virus de la fièvre jaune et de la dengue comme chefs de file), *Togaviridae* (genre *Alphavirus*, comme le virus chikungunya), *Phenuiviridae* (genre *Phlebovirus*, incluant le virus de la fièvre de la vallée du Rift), *Peribunyaviridae* (genre *Orthobunyavirus*, dont le virus La Crosse) et *Reoviridae* (genre *Orbivirus* ; la plupart de ces arbovirus, à l'image des virus de la fièvre catarrhale ovine ou de la peste équine, sont transmis par des moucherons piqueurs). Ces familles virales diffèrent par la nature et l'organisation de leur génome, l'organisation de la particule virale et la stratégie de réplication.

Les arbovirus transmis par les moustiques ont systématiquement une molécule d'ARN comme matériel génétique, ce qui leur confère de grandes capacités évolutives ; l'adaptation des arbovirus est facilitée par les erreurs de l'ARN polymérase, l'enzyme virale assurant la réplication du génome, qui est à l'origine de nombreux variants viraux génétiquement distincts ou quasi-espèces identifiables lors de l'infection des hôtes vertébrés et invertébrés. Selon les caractéristiques de la famille virale, cet ARN peut être segmenté ou non, simple ou double brin et, dans le cas de l'ARN simple brin, de polarité positive ou négative. Ces différentes configurations autorisent une plus ou moins grande stabilité et flexibilité du matériel génétique : par exemple, les arbovirus au génome segmenté peuvent échanger du matériel génétique lors de co-infections, pouvant conduire à l'émergence de nouvelles espèces virales (comme chez les *Orthobunyavirus,* avec l'exemple du virus Ngari, un pathogène humain responsable de fièvres hémorragiques en Afrique et issu du virus Bunyamwera).

L'infection chez l'homme se traduit par un tableau clinique variable allant de cas asymptomatiques à des cas sévères, voire mortels. De manière générale, les arbovirus sont la cause de trois principaux syndromes chez l'homme : les maladies fébriles systémiques, les fièvres hémorragiques et les maladies neurologiques invasives.

Arboviroses à Flavivirus

Fièvre jaune. La fièvre jaune est principalement rencontrée en Afrique et en Amérique du Sud, où elle menace respectivement 32 et 15 pays et plus de 600 millions de personnes. On retrace son origine africaine il y a environ 1 500 ans. La fièvre jaune a été ensuite introduite dans les Amériques *via* la traite des esclaves. C'est ainsi que le vecteur et le virus ont été introduits dans le Nouveau Monde il y a 300 à 400 ans, provoquant des épidémies du Brésil à New York. On pensait à l'époque que la maladie était transmise par des contacts humains. Et c'est en 1881 que Carlos Finlay présenta une théorie de la transmission de l'agent pathogène par un moustique *Ae. aegypti*, par la suite confirmée par Walter Reed. Cette découverte a permis un contrôle efficace de la maladie dans de nombreuses régions sud-américaines grâce au recours à la lutte antivectorielle ; en éradiquant le moustique, on éradique la maladie. Par la suite, la découverte du vaccin 17D mis au point en 1937 a permis le contrôle de la maladie, principalement en Amérique tropicale où des épidémies urbaines de fièvre jaune sont plus rarement signalées qu'en Afrique subsaharienne.

La fièvre jaune est une fièvre hémorragique virale causée par le virus de la fièvre jaune (YFV), qui est un flavivirus isolé pour la première fois au Ghana, en Afrique de l'Ouest, en 1927. Son génome est composé d'une molécule d'ARN simple brin de polarité positive d'environ 11 kb. Sept génotypes du virus de la fièvre jaune sont décrits, se différenciant par au plus 9 % de nucléotides. En Afrique, on recense cinq génotypes : ouest-africain I, ouest-africain II, Angola, est-africain et est-centre-africain. En Amérique, deux génotypes sont rapportés : génotype I et génotype II. Les souches d'Afrique de l'Ouest sont phylogénétiquement plus proches de celles d'Amérique du Sud, suggérant que les souches sud-américaines ont évolué à partir des souches ouest-africaines.

Cliniquement, la fièvre jaune débute par une fièvre, des douleurs musculaires, des maux de tête suivis par une rémission transitoire. Les symptômes peuvent alors évoluer vers des formes graves, avec survenue d'un syndrome hémorragique avec vomissement

de sang et développement d'un ictère et de troubles rénaux. La mort survient dans 50 % à 80 % des cas de syndrome hémorragique. Chaque année, environ 200 000 cas humains sont recensés, dont 90 % en Afrique où l'aire de répartition de la fièvre jaune s'étend de la latitude 15° nord à la latitude 15° sud. Cette région regroupe 34 pays africains et 500 millions d'habitants exposés. La plupart des cas (87 %) sont signalés en Afrique de l'Ouest, où près de 20 % de la population peuvent être infectés, 3 % développeront la maladie dont 20 % des formes seront mortelles. En Afrique de l'Est, le virus circule, mais les foyers sont moins nombreux et sporadiques. En Amérique du Sud, les épidémies sont observées principalement à proximité des forêts où les travailleurs agricoles sont exposés. Depuis vingt ans, au moins une épidémie est rapportée chaque année en Afrique subsaharienne, malgré la disponibilité du vaccin. Ainsi, malgré divers progrès en lutte antivectorielle et une extension de la couverture vaccinale, la fièvre jaune demeure un problème de santé publique en Afrique subsaharienne et également en Amérique du Sud.

En Afrique, trois cycles de transmission ont été décrits (figure 9), chacun survenant dans un écosystème différent et faisant intervenir des espèces vectrices différentes :
– tout d'abord, un cycle forestier où le virus est transmis entre des primates non humains (*Papio* spp., *Colobus* spp., *Cercopithecus* spp., *Cercocebus* spp., *Pan troglodytes, Galago* spp.) et des moustiques zoophiles tels qu'*Aedes Africanus* ;
– un cycle intermédiaire faisant appel à des moustiques tels qu'*Ae. africanus, Ae. luteocephalus, Ae. furcifer, Ae. opok, Ae. taylori,* et des membres du complexe *simpsoni* ;
– et enfin un cycle urbain qui décrit une transmission principalement interhumaine assurée par le moustique urbain et anthropophile *Ae. aegypti*, chez lequel la transmission verticale du virus de la femelle à sa descendance a été démontrée.

Depuis la résurgence de la fièvre jaune en Angola en 2015, plusieurs pays des régions occidentale, centrale et orientale de l'Afrique rapportent une intensification de la transmission du virus et des épidémies urbaines, en lien avec une baisse de la couverture vaccinale (mouvements de population sans antécédents

de vaccination, campagnes vaccinales difficiles à déployer, tout particulièrement pendant la pandémie de Covid-19).

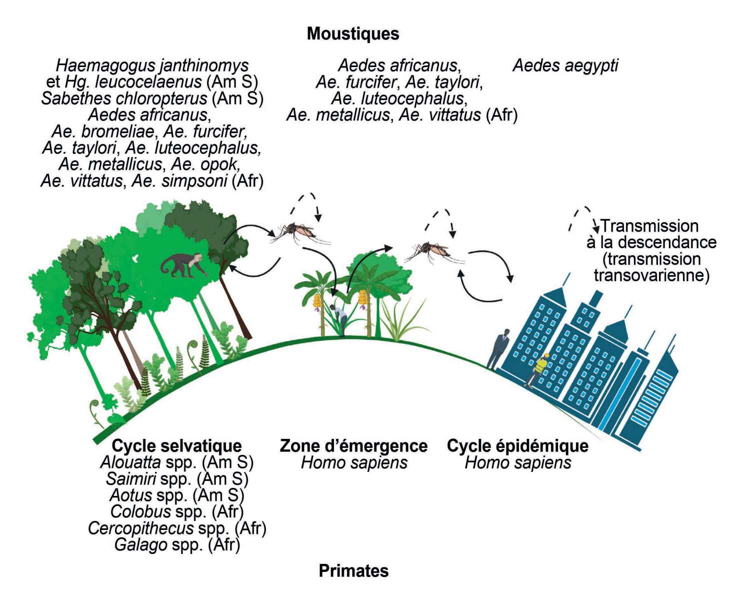


Figure 9. Le cycle du virus de la fièvre jaune chez l'homme, les primates non humains et le moustique (d'après Sacchetto *et al.*, 2020).

Am S : Amérique du Sud ; Afr : Afrique.

En Amérique, les premières épidémies de fièvre jaune ont été observées au XVII[e] siècle. L'une des plus redoutables date de 1802. La vaste région que constitue le golfe du Mexique a joué le rôle de réservoir du virus à partir duquel des bateaux « infectés » diffusaient la fièvre jaune en Amérique du Nord et même en Europe. Aux États-Unis, la fièvre jaune sévissait dans la plupart des grandes villes. Au début du XX[e] siècle, devant l'ampleur du désastre, la fondation Rockefeller puis la Pan American Health Organisation (PAHO) sont parvenues à éradiquer *Ae. aegypti* et donc à faire disparaître la fièvre jaune des villes. Le cycle urbain de la fièvre jaune n'est plus décrit en Amérique tropicale depuis 1942. Dans les forêts denses de l'Amazonie, il n'existe aujourd'hui qu'un cycle selvatique de la fièvre jaune rappelant celui des forêts africaines qui fonctionne

selon un mode endémo-enzootique. À la différence des primates non humains africains, les primates non humains américains (*Alouatta, Saimiri* spp., *Ateles* spp., *Aotus* spp.) peuvent mourir de l'infection par le virus de la fièvre jaune. L'homme peut occasionnellement contracter le virus par contact avec les vecteurs selvatiques des genres *Haemagogus* (*Hg. janthinomys*) et *Sabethes* (*Sa. chloropterus, Sa. albipivus*) ; ce sont des moustiques de canopée où les femelles pondent leurs œufs dans les creux d'arbres, des bambous coupés et à l'aisselle de feuilles. Depuis les années 1970, où le contrôle d'*Ae. aegypti* a été interrompu, une réintroduction massive de cette espèce sur le continent et une circulation accrue du virus de la fièvre jaune en périphérie de certaines grandes villes sud-américaines créent de nouveau une situation très préoccupante ; cette configuration fait craindre le retour des épidémies urbaines de fièvre jaune en Amérique du Sud, à l'image des épidémies récentes dans les villes brésiliennes de Rio de Janeiro ou Sao Paulo.

Le vaccin 17D est le seul vaccin commercialisé contre la fièvre jaune ; issue d'un patient du Ghana (Afrique de l'Ouest), la souche Asibi a été passée plus de 200 fois, en série, sur des tissus de plusieurs espèces animales (embryons de poulet, embryons de souris, primates non humains) conduisant à un vaccin vivant modifié et atténué. L'existence de ce vaccin très efficace a considérablement réduit le nombre de cas et de décès ; pourtant, environ 70 000 cas mortels sont encore recensés annuellement.

Dengue. La dengue est la plus importante des arboviroses en termes de santé publique, avec une forte augmentation de son incidence, de 30 fois environ, en cinquante ans. Aujourd'hui, on compte 390 millions de personnes infectées chaque année, parmi lesquelles 70-140 millions de personnes développeront des manifestations cliniques, et jusqu'à 36 000 décès pourront être enregistrés. La première mention d'une maladie ressemblant à la dengue a été faite dans un ouvrage médical chinois remontant à la dynastie Chin (– 420 à – 265 avant notre ère). À partir du XVII[e] siècle, plusieurs grandes épidémies ont été décrites aussi bien en Asie qu'en Afrique et en Amérique du Nord. Le virus de la dengue a été isolé pour la première fois en 1943 au Japon par Hotta et Kimura ; c'était le virus dengue 1.

Par la suite, trois autres virus antigéniquement distincts ont été isolés (dengue 2 à 4).

Le virus de la dengue (DENV) appartient au genre *Flavivirus*. On compte 4 sérotypes (DENV-1 à DENV-4) et 4-5 génotypes par sérotype. L'immunité acquise suite à l'infection par l'un des sérotypes confère une immunité protectrice contre le sérotype infectant, mais pas contre les autres sérotypes.

Les tableaux cliniques liés à la dengue sont variables : forme asymptomatique, forme classique (DF pour *dengue fever*) se manifestant après 5-8 jours d'incubation par une forte fièvre, des céphalées, des myalgies, qui peut aboutir au bout de 3-4 jours à une rémission transitoire suivie d'une immunité spécifique envers le sérotype viral en cause, et enfin dengue hémorragique (DHF pour *dengue hemorragic fever*), se décrivant comme une infection aiguë fébrile, parfois accompagnée d'un syndrome de choc hypovolémique pouvant conduire au décès du malade. La grande majorité des formes graves de dengue surviennent chez des personnes qui subissent des infections séquentielles, séparées dans le temps par plus de 18 mois, par les différents sérotypes du virus de la dengue. De nombreuses hypothèses ont été avancées pour expliquer ces formes sévères de dengue, et beaucoup parmi elles se concentrent sur l'immunité préexistante à une première infection, pouvant déclencher une cascade immunopathologique lors d'une deuxième infection selon plusieurs mécanismes, comme la facilitation de l'infection par des anticorps (mécanisme d'ADE, *antibody-dependent enhancement*).

La dengue sévit principalement dans la région intertropicale. La dengue hémorragique est décrite en Asie du Sud-Est et en Amérique tropicale. L'Asie du Sud-Est est ainsi devenue le foyer majeur des virus de la dengue, avec une co-circulation des quatre sérotypes décrivant une situation d'hyperendémicité. Les premières descriptions de dengue hémorragique ont été faites aux Philippines en 1953-1954. Dans les départements français d'Amérique (Martinique, Guadeloupe et Guyane), les départements de l'océan Indien (la Réunion et Mayotte) et dans les territoires français du Pacifique, la dengue est devenue une préoccupation majeure de santé publique, avec l'apparition d'épidémies

récurrentes. En Afrique, les épidémies de dengue sont assez rares ; la dengue y est présente dans un cycle selvatique impliquant des moustiques zoophiles et des primates non humains, et dans un cycle urbain où les vecteurs anthropophiles sont *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus.* Les deux espèces *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus* cohabitent en Amérique du Nord, en Amérique du Sud, en Afrique centrale et dans la région de l'océan Indien. Plus que l'espèce native d'Afrique, *Ae. aegypti*, *Ae. albopictus* aurait contribué aux épidémies récentes de dengue en Afrique centrale et sur certaines îles de l'océan Indien dont la Réunion ; l'accélération de la survenue de vagues épidémiques sur la période 2017-2021 à la Réunion est alarmante. Dans des régions où *Ae. aegypti* est absent ou peu fréquent, *Ae. albopictus* joue le rôle de vecteur majeur des virus de la dengue. Depuis 2010, des cas autochtones sont recensés de façon récurrente en France métropolitaine, associés à l'installation pérenne d'*Ae. albopictus.*

Les vecteurs connus des virus de la dengue sont des moustiques appartenant au genre *Aedes*, le plus souvent du sous-genre *Stegomyia*. À côté du vecteur majeur *Ae. aegypti*, plusieurs autres espèces de moustiques sont impliquées dans un cycle selvatique. En Asie, des moustiques *Aedes niveus* ont été suspectés comme vecteurs dans un cycle forestier. En Afrique de l'Ouest, *Ae. furcifer, Ae. luteocephalus, Ae. aegypti formosus, Ae. taylori, Ae. opok* et *Ae. africanus* sont impliqués dans un cycle selvatique de la dengue 2. Aucune mention de cycle forestier n'est faite en Amérique. D'autres espèces telles que *Ae. polynesiensis, Ae. mediovittatus* et *Ae. scutellaris* ont été incriminées dans la transmission interhumaine de la dengue dans les îles du Pacifique.

Il semblerait que *Ae. aegypti* soit moins réceptif à l'infection par les virus de la dengue que d'autres espèces du genre *Aedes*, comme *Ae. albopictus* et *Ae. polynesiensis.* La plus faible réceptivité d'*Ae. aegypti* vis-à-vis des virus de la dengue semble favoriser la sélection de souches virales qui produisent de très fortes virémies chez l'homme, et, de ce fait, semble contribuer à la survenue de cas cliniques sévères.

À ce jour, seul un vaccin ciblant les quatre sérotypes du virus de la dengue est commercialisé : Dengvaxia® est dérivé du

vaccin vivant atténué de la fièvre jaune, de sorte qu'il permet la production chez l'individu vacciné des protéines immunogènes, d'enveloppe, des virus de la dengue ; il s'agit donc de vaccins chimériques s'appuyant sur le squelette du génome du vaccin 17D de la fièvre jaune et au sein duquel la région codant pour les protéines d'enveloppe (M et E) du virus de la fièvre jaune a été remplacée par la région homologue de chaque sérotype des virus de dengue. Il capitalise ainsi sur l'efficacité et la sécurité du vaccin vivant atténué de la fièvre jaune. Le vaccin a obtenu l'agrément de l'Agence européenne des médicaments pour une autorisation de mise sur le marché fin 2018 ; en s'appuyant sur le constat que l'administration de Dengvaxia® pouvait être associée à la survenue de dengue sévère chez des individus vaccinés n'ayant encore jamais contracté le virus, ce vaccin ne sera administré qu'aux personnes âgées de 9 à 45 ans qui ont déjà été infectées par le virus de la dengue et qui vivent dans des zones où cette infection est endémique. D'autres vaccins plus prometteurs sont en cours de développement et devraient être prochainement homologués pour mise sur le marché.

Zika. Le Zika est dû au virus Zika (ZIKV), qui est un flavivirus transmis par les moustiques du genre *Aedes*, dont *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus*, tout comme les virus de la dengue ou du chikungunya. Le virus Zika a été isolé pour la première fois en 1947 d'un singe rhésus de la forêt Zika, en Ouganda. Il est décrit dans les régions tropicales d'Asie du Sud-Est, d'Afrique et du Pacifique. La première épidémie importante a été rapportée sur l'île de Yap, en Micronésie, en 2007. Plusieurs épidémies se sont ensuivies dans les îles du Pacifique (Polynésie française en 2013 et Nouvelle-Calédonie en 2014), puis aux Antilles françaises (Saint-Martin en 2014, Martinique et Guadeloupe en 2015) et dans les Amériques (Guyane française en 2015, Brésil en 2015). Les premiers cas autochtones de Zika ont été signalés à Hyères, dans le sud de la France, en 2019.

Quatre-vingts pour cent des cas sont asymptomatiques. L'infection, quand elle est symptomatique, peut se caractériser par une fièvre, des éruptions maculo-papuleuses, des myalgies et des arthralgies. Toutes les manifestations disparaissent en une

semaine au maximum. Néanmoins, des atteintes sévères ont été rapportées en Polynésie française et au Brésil : des complications neurologiques (syndrome de Guillain-Barré) et des anomalies du développement cérébral (microcéphalie) des nouveau-nés. Ce sont sur ces bases que l'OMS a déclaré, le 1er février 2016, que l'épidémie due au virus Zika constituait désormais « une urgence de santé publique de portée internationale ». Le virus Zika a accumulé une série de mutations depuis 2008-2010 qui sont associées à une augmentation de sa neurovirulence et de sa transmission ; spécifiquement, la survenue de lésions de microcéphalie chez le fœtus est liée à une mutation prM-S139N dans la protéine virale de membrane.

La transmission du ZIKV à l'homme se fait principalement par l'intermédiaire de piqûres de moustiques infectés. Les deux principaux cycles de transmission sont : un cycle selvatique entre les primates non humains et les moustiques de la canopée (*Aedes africanus, Ae. bromeliae, Ae. dalzieli, Ae. furcifer, Ae. luteocephalus, Ae. opok, Ae. taylori, Ae. unilineatus, Ae. vittatus*, etc.), et un cycle urbain avec l'homme, qui joue à la fois le rôle d'hôte réservoir et d'amplificateur, et des moustiques anthropophiles (*Ae. aegypti* principalement et *Ae. albopictus* secondairement).

La transmission du virus Zika n'est pas exclusivement vectorielle. La transmission du virus Zika peut aussi se faire par voie sexuelle, *in utero* ou encore par transfusion sanguine. Le premier cas de transmission par voie sexuelle a été identifié en 2008 ; un voyageur de retour du Sénégal aurait transmis le virus à son épouse restée au Colorado. Plusieurs autres cas de transmission d'un homme infecté à une femme ont été par la suite rapportés. Plus tard, la détection du virus Zika dans le tractus génital féminin a conforté l'hypothèse d'une possible transmission sexuelle du virus de la femme à l'homme. Par ailleurs, le virus Zika peut présenter un risque pour la sécurité transfusionnelle ; il a été détecté dans le sang des donneurs de régions où le virus circule. Ce risque est probablement faible, du fait de la courte durée de la virémie du virus ; une étude réalisée en Polynésie française en pleine période épidémique (2013-2014) montre que 2,8 % des dons de sang étaient positifs au virus Zika sur 1 505 dons analysés. Une sécurisation des dons

de sang (sélection des donneurs ou dépistage du génome du virus Zika sur le sang prélevé) en période épidémique a été mise en place dans plusieurs pays, comme le Brésil ou les États-Unis. La transmission materno-fœtale a par ailleurs été démontrée pour plusieurs arbovirus, dont le virus Zika. Le virus Zika peut se transmettre à l'enfant si la mère a été infectée durant sa grossesse, avec une période à haut risque pour la transmission et le développement d'anomalies congénitales chez le fœtus située au premier trimestre de la grossesse.

Aucun vaccin ni traitement spécifique de Zika n'existe à ce jour. Le traitement est symptomatique, avec notamment la prise d'antalgiques pour traiter la douleur ou d'antipyrétiques pour traiter la fièvre.

Arboviroses à Alphavirus

Chikungunya. Le virus du chikungunya (CHIKV) a été isolé pour la première fois du sérum d'un patient infecté lors de l'épidémie de Tanzanie en 1952. Le nom de chikungunya dérive de la langue makondé et signifie « qui se recourbe », faisant référence aux signes cliniques des patients infectés. En Afrique, le virus du chikungunya est maintenu dans un cycle selvatique entre des moustiques forestiers du genre *Aedes* et des primates non humains. Il se manifeste épisodiquement chez l'homme dans des zones rurales ou urbaines et est à l'origine d'épidémies de faible ampleur. En Asie, il a été responsable d'épidémies urbaines avec une transmission interhumaine assurée par des moustiques anthropophiles du genre *Aedes*.

Le virus du chikungunya appartient à la famille des *Togaviridae* et au genre *Alphavirus*. Son génome est composé d'un simple brin d'ARN de polarité positive d'environ 11,8 kb. Trois génotypes sont décrits : est-centre-sud-africain (ECSA), ouest-africain et asiatique. Après l'inoculation du virus par un moustique infecté, la durée d'incubation du virus du chikungunya chez l'homme est de 2 à 4 jours. Les principaux symptômes sont : fièvre, arthralgies et éruptions cutanées. D'autres symptômes tels que des troubles digestifs, des céphalées, des douleurs rétro-orbitales, une photophobie, des myalgies, des nausées

et une asthénie peuvent également être associés à l'infection. Les formes graves de la maladie, touchant surtout des sujets immunodéprimés, ont été exceptionnellement décrites lors de l'épidémie de la Réunion. Ces formes sévères correspondent à des arthralgies invalidantes pouvant durer des mois, voire des années chez 30 à 40 % des patients, des méningo-encéphalites, et plus rarement des hépatites, des insuffisances respiratoires et des hémorragies. Contrairement à la dengue, le taux de patients asymptomatiques pour le chikungunya est relativement faible, moins de 15 %.

En 2004, le virus du chikungunya a réémergé au Kenya et s'est, par la suite, propagé pour la première fois dans les îles de l'océan Indien, provoquant des épidémies sur l'île de la Grande Comore et l'île de la Réunion. À la Réunion, l'épidémie a été spectaculaire, avec 3 000 cas enregistrés lors d'une première vague (2005) et plus de 250 000 cas lors d'une seconde vague (2006), entraînant plus de 203 décès. Le virus s'est rapidement répandu dans les îles avoisinantes : Mayotte, Maurice, Seychelles et Madagascar. Dès 2006, le virus du chikungunya a été introduit en Inde, au Sri Lanka et aux Maldives et, dans le même temps, des épidémies se sont déclarées en Afrique, au Cameroun et au Gabon. Après 2008, le virus du chikungunya a circulé plus largement en Asie du Sud-Est (Malaisie, Singapour, Thaïlande, Indonésie, Birmanie, Cambodge), en Océanie (Nouvelle-Calédonie) et en Afrique (Congo). De façon exceptionnelle, de premiers cas autochtones de chikungunya ont été recensés en Europe, avec une large épidémie en Italie en 2007 (300 cas dans la région de Ravenne) et quelques cas recensés dans le sud-est de la France en 2010, 2014 et 2017. Le virus du chikungunya qui a voyagé du Kenya jusqu'en Europe appartenait au génotype ECSA. Jusqu'en octobre 2013, aucune transmission de chikungunya n'avait été décrite sur le continent américain. Les premiers cas autochtones ont été recensés dans la Caraïbe sur l'île de Saint-Martin où, contre toute attente, le virus du chikungunya de génotype asiatique a été détecté. À partir de 2013, près de 40 pays d'Amérique incluant les États-Unis et le Brésil ont été touchés par cette vague épidémique comptant plus d'un million de cas (figure 10).

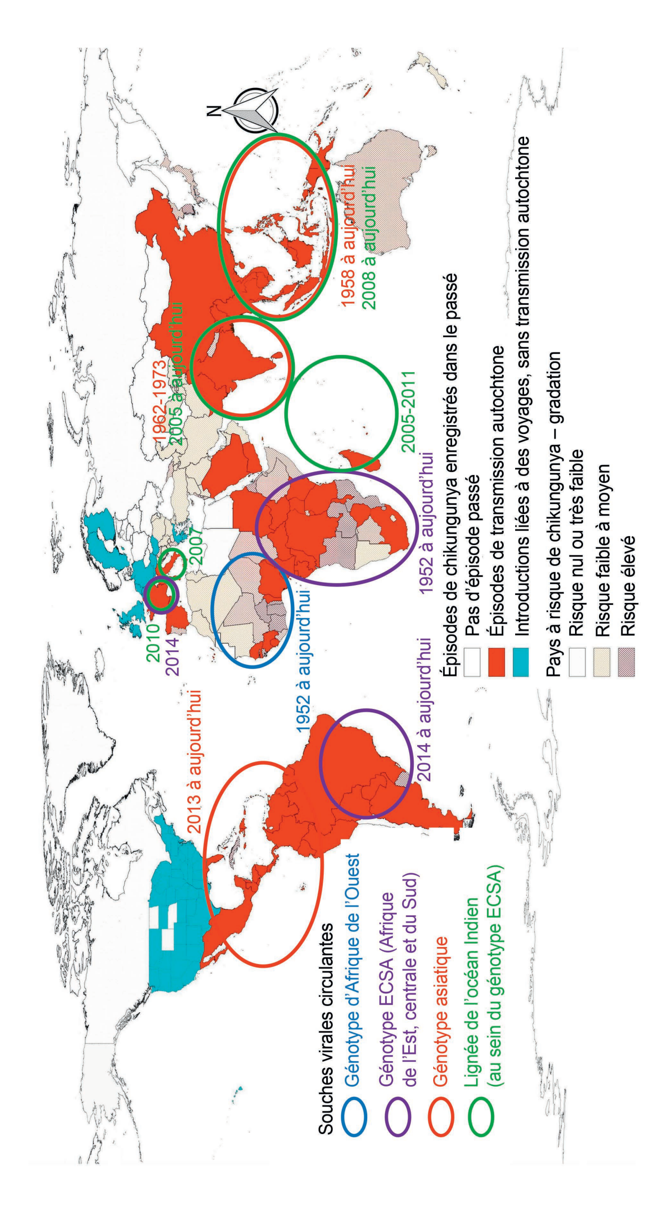


Figure 10. **Le virus du chikungunya, un exemple de virus globe-trotteur transmis par les moustiques (d'après Weaver *et al.*, 2015).**

La carte, s'appuyant sur les données phylogénétiques des virus isolés, montre le berceau africain du virus ainsi que les routes de diffusion des génotypes ECSA et asiatique pendant les épidémies enregistrées à partir des années 2000.

Le virus du chikungunya est essentiellement transmis par les moustiques du genre *Aedes*. En Afrique, le virus se maintient au sein d'un cycle forestier où il est transmis aux primates non humains (c'est-à-dire *Cercopithecus aethiops, Erythrocebus patas, Galago senegalensis, Papio papio*), aux écureuils (*Xerus erythropus*) et aux chauves-souris (*Scotophillus* sp.) par des moustiques anthropozoophiles comme *Aedes furcifer, Ae. taylori, Ae. luteocephalus, Ae. dalzieli, Ae. vittatus* et *Ae. africanus. A contrario*, au cours des épidémies urbaines où l'homme est le principal hôte, le virus est transmis par les moustiques anthropophiles *Ae.aegypti* et *Ae. albopictus.* Depuis 2004, *Ae. albopictus* a été identifié comme un vecteur majeur du virus du chikungunya de génotype ECSA. La compétence vectorielle accrue d'*Ae. albopictus* vis-à-vis des souches ECSA et le changement de vecteur principal sont principalement dus à l'acquisition d'une mutation par le virus du chikungunya intéressant une des protéines d'enveloppe, E1-A226V.

Actuellement, il n'existe aucune molécule antivirale efficace contre le virus du chikungunya. Le traitement contre la maladie reste, à ce jour, symptomatique, avec l'utilisation d'analgésiques et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Différents vaccins sont encore en cours de développement : vaccins atténués, vaccins viraux recombinants (adénovirus, morbillivirus de la rougeole), vaccins chimériques contenant les gènes des protéines structurales du virus du chikungunya insérées dans le génome d'un autre alphavirus (c'est-à-dire les virus des encéphalites équines du Venezuela, de l'Est, ou le virus Sindbis), vaccins à ADN, à ARNm et, enfin, VLP, *virus like-particles* (à savoir des particules virales sans génome), capables d'induire la production d'anticorps neutralisants.

Autres alphavirus

O'nyong-nyong. Le virus O'nyong-nyong (ONNV) est étroitement lié au virus du chikungunya, tant sur le plan antigénique que génétique. Il a été décrit pour la première fois en Ouganda en 1959 et est documenté en Afrique. O'nyong-nyong signifie « briseur de joint » dans la langue de la tribu Acholi. C'est le seul arbovirus transmis par les *Anopheles* qui sont les vecteurs

des parasites *Plasmodium*, responsable du paludisme. Le virus O'nyong-nyong est ainsi le seul virus transmis par les moustiques *An. funestus* et *An. gambiae*.

Après une période d'incubation d'environ 8 jours, les symptômes se déclarent par une polyarthrite localisée au niveau des genoux, des chevilles et des petites articulations, et par un rash maculo-papuleux. Il n'y a pas de traitement spécifique ; pratiquement tous les patients se rétablissent complètement, mais beaucoup sont frappés d'incapacité jusqu'à 2 semaines après la maladie. Les infections asymptomatiques sont fréquentes. La seule méthode de contrôle est d'éviter l'exposition aux moustiques par l'utilisation de vêtements de protection, de moustiquaires et de produits antimoustiques pendant les périodes épidémiques.

Sindbis. Le virus Sindbis (SINV) a été isolé pour la première fois en 1952 de moustiques du genre *Culex* en Égypte. Les premiers cas humains ont été décrits en Ouganda en 1961, en Afrique du Sud en 1963 et en Australie en 1967. Il est surtout présent en Europe, en Asie, en Afrique et en Océanie. Il peut entraîner de la fièvre, des arthralgies, des malaises et une éruption cutanée. En Europe du Nord, l'infection symptomatique par le virus Sindbis est reconnue dans la région comprise entre 60 ° et 65 ° de latitude nord, en Suède (comme la maladie d'Ockelbo), en Finlande (comme la maladie de Pogosta) et dans la Communauté des États indépendants (comme la fièvre de Carélie). Les vecteurs sont les moustiques des genres *Culex* et *Culiseta*. Les oiseaux semblent être d'importants réservoirs du virus.

Mayaro. Le virus Mayaro a été identifié dès 1954 à Trinidad-et-Tobago et des cas autochtones sont décrits en Amérique latine et dans la Caraïbe ; des cas humains sont identifiés en Guyane depuis 1996, et un nombre élevé de cas a été détecté en 2020 chez des patients résidents dans plusieurs zones urbaines de Guyane. Les moustiques selvatiques du genre *Haemagogus*, en particulier *Hg. janthinomys*, peu anthropophiles, sont ses principaux vecteurs, et ses réservoirs sont constitués de primates non humains des familles Cebidae (sapajous, capucins, etc.) et Callithricidae (ouistitis, tamarins). L'infection par le virus Mayaro

est responsable de symptômes proches de ceux causés par les virus du chikungunya ou Sindbis.

LES ZOONOSES AFFECTANT L'HOMME ET L'ANIMAL

Les maladies vectorisées par les moustiques ont également un impact sanitaire fort chez l'animal domestique et sauvage, à l'image de l'encéphalite japonaise, de la fièvre West Nile ou de la fièvre de la vallée du Rift, bien que les principales maladies vectorielles observées chez l'animal, et en particulier les émergences récentes en santé animale, soient le plus souvent transmises par des tiques ou des diptères piqueurs autres que moustiques (moucherons *Culicoides* en particulier).

Les flavivirus avec un impact en santé humaine et animale

Encéphalite japonaise

L'encéphalite japonaise fut décrite pour la première fois en 1871 au Japon, lors d'une épizootie/épidémie d'encéphalite touchant des chevaux et l'homme, et le virus de l'encéphalite japonaise (JEV) n'a été isolé que des années plus tard, en 1934. De nos jours, la maladie est décrite en Asie, de la Chine à l'Indonésie et de l'Inde aux Philippines. En 1998, le virus a atteint l'Australie suite à l'introduction d'un moustique asiatique, *Culex gelidus*, qui provoqua alors une épidémie d'encéphalite japonaise dans le nord du pays. Depuis sa première détection en Australie en 1995, le virus de l'encéphalite japonaise réémerge de façon récurrente dans le Queensland avec une transmission principalement associée à *Cx. annulirostris*.

Ce virus de la famille des *Flaviviridae* et du genre *Flavivirus* comprend cinq lignées : les génotypes I, II et III se retrouvent en régions subtropicales et tempérées, et les génotypes IV et V sont limités à l'archipel indonésien. Seuls les génotypes I et III sont responsables des formes épidémiques, avec une émergence récente, depuis 2000, du génotype I en Asie du Sud et de l'Est, quand le génotype III a été associé aux émergences récentes hors du continent asiatique, en Europe et en Afrique. Actuellement, plus de 3 milliards de personnes dans le monde vivent dans les

zones à risques, avec une estimation de 30 000 à 50 000 cas cliniques survenant chaque année, faisant de l'encéphalite japonaise la première cause d'encéphalite virale en Asie. L'épidémiologie de l'encéphalite japonaise fait intervenir trois cycles :
– un cycle endémique au sud de la latitude 15°, où les populations de *Culex* sont les vecteurs, avec une dynamique des populations qui dépend du niveau de remplissage des rizières ;
– un cycle endémo-épidémique entre les latitudes 15° et 23°, avec des épidémies qui surviennent dans un environnement où une forte densité humaine côtoie des élevages importants de porc, qui est l'hôte intermédiaire du virus de l'encéphalite japonaise ;
– et un cycle épidémique en régions tempérées (Chine, Corée, Japon), avec des épidémies pendant la saison favorable à l'activité des vecteurs.

Les épidémies surviennent habituellement en zone rurale à proximité des rizières, où les pics de densités de moustiques vecteurs sont atteints durant la période de récolte du riz. Peu d'épidémies sont observées en zone urbaine. L'homme n'est qu'accidentellement infecté et est considéré comme une impasse épidémiologique en raison d'une virémie transitoire et de faible intensité. On compte néanmoins 15 000 décès chez l'homme par an.

Les moustiques vecteurs appartiennent au genre *Culex*, et *Cx. tritaeniorhynchus*, présent dans quelques pays de l'Afrique intertropicale, au Proche-Orient, en Inde, en Russie, est considéré comme le vecteur majeur de cette zoonose. Ce moustique prolifère dans les rizières d'Asie avec une dynamique largement rythmée par les pratiques de la riziculture. *Cx. tritaeniorhynchus* présente une préférence trophique pour les animaux domestiques, dont le porc, et les animaux sauvages (oiseaux ardéidés, dont aigrettes, hérons, etc.) qui assurent un rôle de réservoir pour le virus de l'encéphalite japonaise. D'autres espèces de *Culex* sont également de bons vecteurs du virus : *Cx. vishnui* et *Cx. pseudovishnui* à Taïwan, au Cambodge, en Thaïlande et en Inde, et *Cx. annulirostris* dans le Pacifique occidental. Plusieurs espèces d'*Ochlerotatus* sont également impliquées dans la transmission du virus de l'encéphalite japonaise : *Oc. togoi* au Japon et en Russie, *Oc. japonicus* en Chine et en Corée et *Oc. koreicus* au Japon.

De plus, des moustiques du genre *Aedes* comme *Ae. vexans* sont incriminés en Corée, en Chine et au Japon.

L'infection par le virus de l'encéphalite japonaise est majoritairement asymptomatique ; on ne compte que 0,1 à 1 % de cas symptomatiques. Les symptômes se manifestent après une période d'incubation de 5-15 jours avec des signes classiques des arboviroses, suivis par des convulsions, des paralysies caractéristiques, des atteintes neurologiques (méningites et encéphalites). Les atteintes graves avec coma peuvent conduire au décès du malade. Dans 30 à 50 % des cas, les patients garderont des séquelles neurologiques ou psychiatriques définitives.

Il existe plusieurs vaccins contre l'encéphalite japonaise. Le vaccin le plus répandu est Ixiaro en Europe ou encore Jespect en Asie ; il a été conçu par inactivation de la souche virale historique SA-14-14-2. En Chine, il existe un autre vaccin, vivant atténué, le CD.Jevax, utilisé depuis 1988. L'administration du vaccin se fait en trois injections intramusculaires à J0 et J28 avec un rappel 1 an après. De plus, comme pour la dengue, un vaccin chimérique fièvre jaune-encéphalite japonaise est commercialisé depuis 2012. Malgré l'existence de plusieurs vaccins efficaces, le recours à la vaccination en zone d'endémie reste insuffisant.

Fièvre West Nile

Le virus West Nile (WNV), ou virus du Nil occidental, a été isolé pour la première fois en 1937 dans le district West Nile en Ouganda. Aujourd'hui, le virus est présent sur tous les continents, à l'exception de l'Antarctique, ce qui en fait le plus répandu dans le monde.

La première épidémie a été rapportée en Israël en 1951-1952. Alors présent à bas bruit en Europe, le virus West Nile regagne en activité dans l'Ancien Monde à partir de 1994. En 1996, une épidémie éclate à Bucarest (Roumanie) avec plus de 500 cas d'encéphalites chez l'homme, dont 17 mortels. En 1999, 40 décès sont rapportés en Russie, et en 2000, 8 décès en Israël. En 1999, le virus West Nile est introduit à New York ; on observe de façon inhabituelle des cas d'encéphalites chez l'homme et les chevaux ainsi qu'une grande mortalité aviaire. En l'espace de quatre ans,

le virus aura traversé le territoire nord-américain d'est en ouest et diffusé vers le nord au Canada et vers le sud au Mexique ; les premières preuves d'infection par le virus West Nile au sud du continent américain, en Argentine, ont été enregistrées en 2006. En 2002, un nouveau génotype WN02 a été identifié, qui remplacera le virus originellement introduit aux États-Unis en 1999 ; WN02 présente une substitution d'acide aminé V159A dans la protéine d'enveloppe, qui a participé à l'adaptation du virus aux moustiques nord-américains du genre *Culex* et augmenté l'efficacité de transmission par ces moustiques. En l'espace de vingt ans, de 1999 à 2019, le CDC (Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis) a comptabilisé 51 801 cas humains et 2 390 décès dus au virus West Nile.

En Europe, sur la même période, le scénario épidémiologique apparaît très différent de celui de l'Amérique du Nord, avec des épidémies irrégulières et limitées dans le temps et l'espace. Néanmoins, un regain d'activité du virus West Nile en Europe a été associé notamment à l'introduction en 2004 en Hongrie d'une nouvelle souche appartenant à la lignée 2, une lignée qui était décrite jusque-là uniquement en Afrique. Cette souche s'est ensuite propagée dans la partie orientale de l'Autriche, dans les pays d'Europe du Sud, notamment en Grèce en 2010 et en Italie en 2011, et jusque dans les pays d'Europe du Nord (Allemagne en 2018, Pays-Bas en 2020). Des saisons de transmission sans précédent ont été enregistrées en Europe en 2010, 2012, 2013 ou 2015, en association avec des conditions climatiques et environnementales favorisant l'activité des moustiques et des taux de contact étroits entre moustiques et oiseaux. Néanmoins, ces récentes saisons de transmission n'étaient en aucun cas comparables à la vague de transmission exceptionnelle enregistrée en 2018, année pendant laquelle 2 083 infections humaines et 285 foyers équins ont été rapportés. La présence du virus West Nile en France est ancienne, déjà rapportée dès les années 1962-1965 chez l'homme et le cheval dans la région de la Camargue. Après quelques réapparitions sporadiques et irrégulières sur l'arc méditerranéen dans les années 2000 en Camargue, dans le Var et dans les Pyrénées-Orientales, responsables d'épizooties et de formes sévères d'infection chez les chevaux principalement,

les flambées de cas équins et humains se font plus fréquentes en France depuis 2015 et concernent une zone géographique élargie (depuis la Camargue jusqu'aux Alpes-Maritimes, en plus de la Corse) ; ce changement de paradigme est associé à la détection dès 2018 d'une souche de lignée 2 dans l'est de l'arc méditerranéen français, quand la souche historique de lignée 1 se maintient en région Camargue.

Le virus West Nile est un flavivirus. Huit lignées sont actuellement décrites, les souches pathogènes chez l'animal et l'homme appartenant aux lignées 1 et 2, différant d'environ 20 % dans leurs séquences nucléotidiques :
– la lignée 1 regroupe des souches qui circulent en Afrique de l'Ouest, au Moyen-Orient, en Europe, en Amérique, en Inde et en Australie (la sous-lignée 1a est la plus répandue en Afrique, en Europe et en Amérique, alors que la sous-lignée 1b, aussi appelée « virus Kunjin », circule en Australie, et que la sous-lignée 1c est décrite en Inde) ;
– la lignée 2 circule principalement en Afrique subsaharienne et à Madagascar ainsi qu'en Europe depuis 2004 ; la diffusion large de cette dernière lignée depuis le lieu d'identification initiale, en Hongrie, jusque dans la majorité des pays européens est associée à une réémergence du virus West Nile chez l'homme et le cheval depuis 2010.

L'infection chez l'homme est souvent asymptomatique. La période d'incubation chez l'homme varie entre 2 et 14 jours. Les symptômes peuvent être de la fièvre, des céphalées, des myalgies, des arthralgies, de l'asthénie, une éruption cutanée, une pharyngite, des manifestations digestives (nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales). Près de 1 % des personnes développant des signes cliniques évoluent vers des formes neuro-invasives graves avec des troubles neurologiques de types méningites, encéphalites ou paralysies flasques aiguës. Chez les équidés, l'infection varie d'un simple syndrome pseudo-grippal à une méningo-encéphalite mortelle. Les atteintes neurologiques touchent approximativement 10 % des chevaux infectés, quand elles concernent environ 1 individu infecté sur 140 ; la sensibilité clinique plus forte des chevaux à l'infection virale incite à recourir à une surveillance du virus West Nile pluridisciplinaire et

intégrée chez l'animal, l'homme et l'environnement (moustique). L'infection chez les oiseaux est généralement asymptomatique, à l'exception de certaines souches virales (souches d'Europe centrale et associées de lignée 2, souches identifiées en Israël en 1998 et à New York en 1999 et associées de lignée 1) et chez des espèces sensibles telles que les oies, des corvidés (corbeaux, pies, etc.) et des rapaces (autours des palombes, faucons, etc.).

Le virus West Nile a été isolé de plus de 70 espèces de moustiques, principalement du genre *Culex* : chez *Cx. univittatus*, *Cx. antennatus, Cx. pipiens, Cx. theileri* en Afrique et au Moyen-Orient ; chez *Cx. pipiens* et *Cx. modestus* en Europe et en Russie ; chez *Cx. tritaeniorhynchus*, *Cx. quinquefasciatus* et *Cx. vishnui* en Asie ; chez *Cx. tarsalis*, *Cx. pipiens*, *Cx. restuans*, *Cx. salinarius, Cx. erraticus*, *Cx. quinquefasciatus, Cx. nigripalpus* et *Cx. tarsalis* en Amérique du Nord ; chez *Cx. nigripalpus*, *Cx. bahamensis* et *Cx. quinquefasciatus* en Amérique centrale et dans la Caraïbe.

Le traitement des infections est principalement symptomatique et aucun traitement spécifique n'est actuellement disponible. Il n'existe pas de vaccin humain. Par contre, plusieurs types de vaccins, inactivé, ADN, vaccin chimérique reconstitué à partir du vaccin de la fièvre jaune et vaccin canarypoxvirus recombinant, sont disponibles en Amérique et/ou en Europe pour prévenir l'infection chez le cheval.

Usutu

Le virus Usutu, le petit cousin du virus West Nile, originaire d'Afrique comme le virus West Nile et transmis selon un cycle enzootique entre moustiques *Culex* et oiseaux sauvages, est actuellement émergent en Europe. À ce jour, il est principalement virulent pour l'avifaune, en particulier chez certaines espèces de rapaces (dont des chouettes) et de passereaux (merle noir, mésanges, étourneau, etc.) ; chez ces derniers, les vagues de circulation observées en Europe peuvent résulter en des diminutions fortes, de l'ordre de 20-50 % des effectifs. Ce virus a été identifié dès les années 1990 lors de mortalités anormales d'oiseaux en Italie et en Autriche, et est actuellement décrit dans 16 pays européens, dont la France. Le virus Usutu peut

être rarement et sporadiquement pathogène pour l'homme, avec 26 cas d'infection rapportés pour l'Europe entière depuis sa détection jusqu'en 2018.

Les alphavirus zoonotiques : le cas des encéphalites équines

Les encéphalites équines d'origine virale sont l'une des infections les plus courantes du système nerveux central chez les chevaux et sont dues à des virus de la famille des *Togaviridae* et du genre *Alphavirus*. Les signes cliniques peuvent inclure une légère fièvre, une somnolence, une apathie, une ataxie, des tremblements, une paralysie faciale, la cécité, pouvant évoluer vers des convulsions, le coma et la mort. Les plus courantes sont l'encéphalite équine de l'Est, l'encéphalite équine de l'Ouest et l'encéphalite équine du Venezuela. Ces virus sont transmis par les moustiques et les oiseaux sauvages (encéphalites équines de l'Est et de l'Ouest), et les rongeurs (encéphalites équines de l'Est et du Venezuela) sont les principaux hôtes réservoirs. Les chevaux et les humains sont considérés comme des impasses épidémiologiques pour les virus des encéphalites équines de l'Est et de l'Ouest, car ils ne génèrent pas une virémie suffisamment élevée pour infecter les moustiques. Par contre, les souches épizootiques du virus de l'encéphalite équine du Venezuela induisent une virémie à titre élevé chez le cheval et l'homme.

L'**encéphalite équine de l'Est** (EEEV) est la plus grave des encéphalites dues à un arbovirus, avec un taux de mortalité de 50 à 75 %. Les symptômes de la maladie sont : une fièvre, des céphalées, des vomissements, des troubles respiratoires, des convulsions, des signes neurologiques. Le virus est très répandu en Amérique (Nord, Centre et Sud), dans la Caraïbe, dans la région côtière de l'est du Canada. Le virus Madariaga est la nouvelle appellation donnée aux isolats sud-américains pour refléter les différences biologiques, écologiques et génétiques par rapport aux souches nord-américaines. Le virus est transmis par les moustiques des genres *Aedes* (*Ae. sollicitans, Ae. vexans*), *Coquillettidia* et *Culex*. Les oiseaux sont les principaux réservoirs du virus.

L'**encéphalite équine de l'Ouest** (WEEV) provoque majoritairement des infections asymptomatiques ou légères chez l'homme.

Dans de rares cas, l'infection peut entraîner une encéphalite ou une encéphalomyélite. Le virus est largement répandu en Amérique du Nord et en Amérique du Sud, mais est absent en Amérique centrale. La transmission est assurée par les moustiques *Ochlerotatus melanimon* (Californie), *Aedes dorsalis* (Utah et Nouveau-Mexique) et *Ae. campestris* (Nouveau-Mexique). L'avifaune sauvage constitue le principal réservoir viral.

L'**encéphalite équine du Venezuela** (VEEV) a été observée pour la première fois chez des chevaux en 1935 en Colombie, au Venezuela et à Trinidad, et le virus a été isolé en 1938. Généralement, seules les souches épizootiques 1-AB et 1-AC du virus de l'encéphalite équine du Venezuela produisent une encéphalomyélite chez les chevaux, avec un taux de mortalité proche de 90 %. Elle est présente du nord de l'Argentine à la Floride, avec une très forte prévalence dans le nord de l'Amérique du Sud. Chez l'homme, ce virus entraîne habituellement des symptômes de type grippal, mais des complications neurologiques peuvent survenir. Le virus est transmis à l'homme et aux équidés par des moustiques des genres *Psorophora* (*Ps. confinnis*, *Ps. columbiae*) et *Ochlerotatus* (*Oc. taeniorhynchus*, *Oc. sollicitans*).

Arboviroses à Phlebovirus : la fièvre de la vallée du Rift

Le virus de la fièvre de la vallée du Rift (RVFV) a été isolé en 1930 lors d'une épizootie au Kenya. Il affecte principalement les ruminants domestiques (bovins, ovins, caprins, buffles) et provoque de fortes mortalités chez les jeunes animaux. L'homme n'est infecté qu'occasionnellement. Ce n'est qu'en 1975, à l'occasion d'une épizootie-épidémie de fièvre de la vallée du Rift en Afrique du Sud, que des symptômes de fièvre hémorragique et d'encéphalite sont décrits chez l'homme.

Le virus de la fièvre de la vallée du Rift atteint l'Égypte en 1977-1978, causant une épidémie majeure (18 000 cas cliniques et 600 décès chez l'homme), la Mauritanie en 1987, le Kenya et la Somalie en 1997-1998. Des centaines de morts sont rapportées à chaque épidémie. Le virus s'est étendu pour la première fois hors d'Afrique, gagnant l'Arabie saoudite et le Yémen en 2000. En 2006-2007, une vaste épidémie sévit en Afrique de l'Est : Kenya,

Tanzanie, Somalie et Soudan. En 2008-2010, de nombreux foyers sont notifiés chez l'homme et l'animal en Afrique du Sud, en Mauritanie, en Namibie ainsi qu'à Madagascar. La dernière grande épidémie de fièvre de la vallée du Rift en Afrique a été signalée en 2016 en Afrique de l'Ouest, au Niger, avec 348 cas suspects chez l'homme, parmi lesquels 17 ont été confirmés par des tests de laboratoire, et 33 morts rapportés par l'OMS. Le virus a également été isolé sur l'île de la Grande Comore dans l'océan Indien en 2008 et y circule à bas bruit depuis. Au cours des dix dernières années, le département français de Mayotte a connu deux épidémies dues au virus de la fièvre de la vallée du Rift, en 2008-2010 et en 2018-2019. De façon marquante, une importante épidémie-épizootie de fièvre de la vallée du Rift a été identifiée à Mayotte de novembre 2018 à mai 2019, occasionnant 129 cas cliniques chez l'homme et 109 foyers animaux principalement localisés au centre et au nord-ouest de l'île principale de Grande-Terre. Aujourd'hui, la fièvre de la vallée du Rift est présente en Afrique, à Madagascar, dans l'océan Indien et dans la péninsule arabique.

Le virus de la fièvre de la vallée du Rift est un phlébovirus de la famille des *Phenuiviridae*. Le génome est un ARN simple brin de polarité négative et tri-segmenté. Les études génétiques les plus récentes proposent une classification du virus en 15 lignées et dévoilent des patrons complexes de mouvement sur de longues distances du virus sur le continent africain et au-delà. Les souches virales isolées à Madagascar en 1991 et dans la péninsule arabique en 2000 appartiennent au même groupe phylogénétique au sein de la lignée C que les souches du Kenya de 1997.

Chez l'homme, le virus se réplique dans le foie, la rate et souvent le cerveau. Suite à une période d'incubation de 3 à 7 jours, l'homme développe une forme bénigne pseudo-grippale avec fièvre, céphalées, myalgies et nausées ; 3 % à 20 % des personnes infectées développent des complications : une atteinte oculaire, une méningo-encéphalite ou une hépatite associée à un syndrome hémorragique. La fièvre hémorragique apparaît 3 à 6 jours après le début de la maladie et est fatale dans la moitié des cas. Chez les animaux, la sensibilité à l'infection varie selon l'âge et l'espèce. L'infection est rarement mortelle

pour les adultes, mais provoque des avortements chez les femelles en gestation et une mortalité importante chez les jeunes animaux, en particulier chez les ovins et les caprins. En plus d'une transmission par des moustiques, l'homme peut se contaminer *via* des aérosols à partir de liquides biologiques ou de tissus d'animaux contaminés.

Le cycle de la fièvre de la vallée du Rift fait intervenir des moustiques des genres *Aedes* et *Culex.* Près d'une trentaine d'espèces appartenant aux genres *Aedes, Anopheles, Culex* ont été trouvées naturellement infectées par le virus de la fièvre de la vallée du Rift. En Afrique de l'Est, les principales espèces naturellement infectées appartiennent aux genres *Aedes* (*Ae. cumminsii, Ae. circumluteolus, Ae. mcintoshi*) et *Culex* (*Cx. pipiens, Cx. neavii, Cx. zombaensis* et *Cx. antennatus*), ainsi que *Mansonia africana* et *Anopheles pharoensis.* En Afrique du Sud, le virus de la fièvre de la vallée du Rift a été isolé d'*Ae. circumluteolus, Ae. caballus, Ae. juppi, Ae. cinereus* et de *Cx. theileri.* En Afrique de l'Ouest, *Ae. vexans arabiensis, Ae. ochraceus* et *Ae. dalzieli* sont des vecteurs enzootiques du virus au Sénégal, où *Ae. vexans* joue un rôle primordial dans le maintien du virus. L'espèce *Cx. poicilipes* a été incriminée dans l'épizootie-épidémie de 1998 en Mauritanie. *Cx. quinquefasciatus* pourrait également jouer un rôle dans la transmission du virus.

Il n'existe aucun traitement spécifique contre ce virus. Alors qu'aucun vaccin n'est encore commercialisé chez l'homme, plusieurs vaccins ont été développés chez l'animal :
– les souches vivantes atténuées telles que la souche neurotrope Smithburn (souche partiellement atténuée par passages sur souris), la souche MP12 (obtenue après 12 passages de la souche ZH548 en présence de l'agent mutagène 5 fluoro-uracyl), le Clone 13 (souche naturellement atténuée) et le vaccin R566 (obtenu par réassortiments entre les deux souches Clone13 et MP12) ;
– les vaccins inactivés, comme la souche RVFV TSI-GSD-200 inactivée à l'aide de dérivé de formol. Les vaccins inactivés ont l'avantage de ne pas présenter d'effets néfastes, mais l'immunité induite est de courte durée et nécessite des rappels annuels.

LA TRANSMISSION VECTORIELLE

Tous les facteurs déterminant l'aptitude spécifique d'un vecteur à transmettre un agent pathogène sont regroupés autour de deux concepts clés de l'entomologie médicale : la compétence et la capacité vectorielle.

La compétence vectorielle

La compétence vectorielle correspond à l'aptitude de l'arthropode à s'infecter après ingestion d'un repas de sang infectieux, à assurer la multiplication de l'agent pathogène (et/ou son développement) et à le transmettre à un nouvel hôte vertébré par piqûre. Elle est la résultante de facteurs intrinsèques d'origine génétique qui contrôlent la réceptivité du moustique pour l'agent pathogène et de facteurs extrinsèques. Plus précisément, une fois ingéré, l'agent pathogène doit franchir différentes barrières anatomiques du vecteur : la barrière d'infection de l'intestin moyen, la barrière d'échappement de l'intestin moyen, l'infection des glandes salivaires et la barrière d'échappement des glandes salivaires. Ces barrières sont renforcées par l'activation du système immunitaire du moustique, qui est en grande partie guidée par la réponse de l'ARN interférence (ARNi) (voir section « Immunité des insectes », p. 107). L'intervalle de temps entre l'ingestion de l'agent pathogène et son excrétion dans la salive est appelé « période d'incubation extrinsèque ». La durée de cette période est en général de dix jours, mais elle peut être très variable en fonction du couple espèce vectrice-agent pathogène et des conditions de température.

La compétence vectorielle tient compte du génotype du vecteur, du génotype de l'agent pathogène et de leurs interactions, appelées « interactions génotype moustique × génotype virus » (G × G), avec pour conséquence que tous les moustiques ne transmettent pas tous les agents pathogènes. À titre d'exemple, les moustiques du genre *Anopheles* sont vecteurs du parasite responsable du paludisme, et ces mêmes moustiques sont capables de transmettre le virus O'nyong-nyong, alors qu'ils sont réfractaires à une grande majorité des arbovirus incluant le virus du chikungunya, phylogénétiquement très proche du virus O'nyong-nyong.

De plus, les différentes populations d'une même espèce vectrice peuvent présenter des différences de compétence vectorielle. Par exemple, les moustiques *Ae. aegypti* d'Afrique sont moins sensibles à la fièvre jaune que les moustiques d'Amérique du Sud de la même espèce. La compétence vectorielle peut également évoluer au cours du temps. Un des exemples les plus emblématiques est celui de l'adaptation du virus du chikungunya au moustique *Ae. albopictus via* la sélection d'un nouveau variant viral conférant une augmentation significative de l'infectivité du virus du chikungunya chez *Ae. albopictus.*

Les mécanismes génétiques sous-tendant les différences de réceptivité à l'infection des moustiques sont encore peu décrits. Il semblerait que la spécificité de la réceptivité aux virus de la dengue puisse être associée à la réponse antivirale ARNi, et plus spécifiquement au polymorphisme du gène codant une protéine en amont de la voie ARNi, la protéine Dicer-2, observé chez le moustique *Aedes aegypti*. De même, les séquences virales intégrées dans les génomes des moustiques (appelées NIRVS : *non-retroviral integrated RNA virus sequences*) pourraient être impliquées dans la modulation de la compétence vectorielle. La compétence vectorielle est également influencée par la flore microbienne, ou microbiote du moustique : en plus d'influencer de nombreuses fonctions biologiques du moustique (développement, nutrition, reproduction, immunité), le microbiote module la réplication virale *via* divers mécanismes incluant la régulation de l'immunité, la compétition pour les ressources nutritives ou encore la production de facteurs antiviraux. Plus récemment, l'identification par des approches de métagénomique de nombreux virus spécifiques d'insectes appartenant à plusieurs familles virales permet d'envisager l'étude de leur rôle dans la transmission des arbovirus et le développement de nouveaux outils de lutte ciblant spécifiquement la transmission d'agents pathogènes par les moustiques.

La capacité vectorielle

La capacité vectorielle est une mesure épidémiologique qui exprime l'efficacité avec laquelle une population vectrice transmet un agent pathogène en conditions naturelles. Elle dépend de

facteurs liés au vecteur, à l'agent pathogène et à l'environnement : densité, survie et préférences trophiques du vecteur, fréquence des repas sanguins, compétence vectorielle, disponibilité de l'hôte vertébré, température, pluviosité, etc. (figure 11).

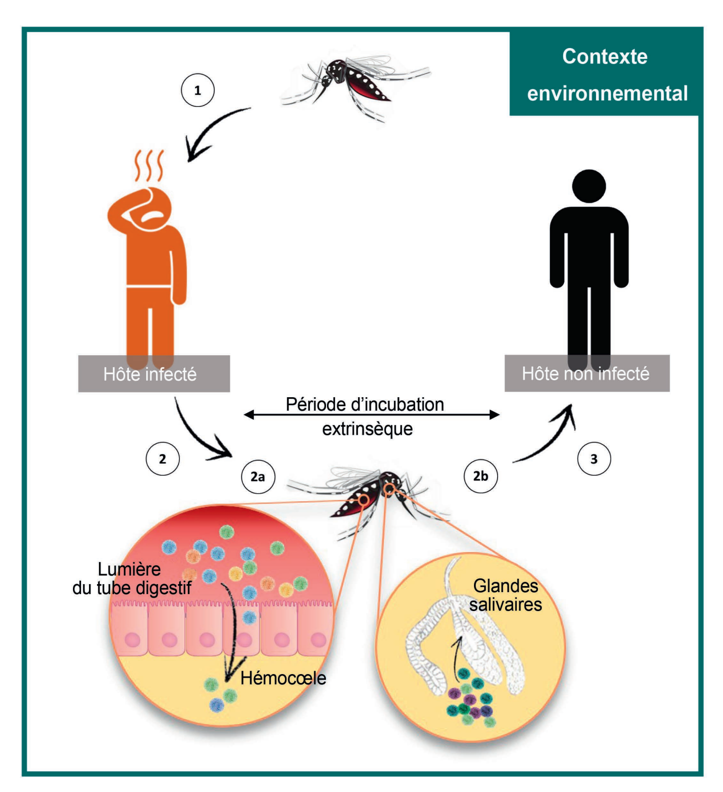


Figure 11. La compétence vectorielle (source : Bellone et Failloux, 2020).

Une modélisation mathématique a été proposée pour quantifier la capacité vectorielle.

$$C = ma^2bp^n / -\ln(p)$$

avec m : la densité de vecteurs par rapport à l'hôte vertébré ;
a : la probabilité journalière qu'un vecteur pique l'hôte ;
b : la proportion de vecteurs infectés ;

p : la probabilité journalière de survie du vecteur ;
n : la durée de la période d'incubation extrinsèque ;
1 / – ln(p) : la probabilité de survie du vecteur au-delà de la période d'incubation extrinsèque.

On note que la durée de la période d'incubation extrinsèque (n) joue un rôle significatif dans la capacité vectorielle ; quand (n) augmente, C diminue, donc l'agent pathogène aura moins de chance d'être transmis.

La capacité vectorielle constitue un indicateur du risque épidémique. Ainsi, une bonne capacité vectorielle requiert la présence d'un vecteur abondant avec une compétence vectorielle élevée, une forte longévité et un contact fréquent avec des hôtes vertébrés sensibles à l'infection. Les différents paramètres qui composent la capacité vectorielle peuvent se compenser entre eux. Ainsi, une faible compétence vectorielle peut par exemple être contrebalancée par une forte abondance du vecteur, comme envisagé pour le virus Zika dans le contexte américain.

Les facteurs affectant la transmission

L'efficacité de la transmission des agents pathogènes inhérente à une population donnée de moustiques est influencée par de nombreux facteurs, à la fois intrinsèques aux vecteurs (influence de l'immunité et du microbiote de l'insecte), et extrinsèques.

Facteurs intrinsèques

Immunité des insectes

Les moustiques possèdent des défenses immunitaires innées qui leur permettent de lutter contre les effets néfastes de l'infection par un agent pathogène (virus et parasites). Il est important de garder à l'esprit que le système immunitaire inné du moustique est moins complexe que le système immunitaire adaptatif des vertébrés en raison de l'absence d'anticorps et de la mémoire des cellules B ; de façon inattendue, le système immunitaire du moustique autorise une mémoire immunitaire chez le moustique infecté et un transfert d'immunité entre générations successives de moustiques.

En ce qui concerne plus spécifiquement les arbovirus, les principaux mécanismes de défense sont les voies de signalisation

Toll, JAK/STAT et Imd, homologues des voies TLR (*Toll-Like Receptor*), interféron et TNFR (*Tumor Necrosis Factor Receptor*) des mammifères (figure 12). Ces trois voies sont déclenchées par la reconnaissance des agents pathogènes et de motifs spécifiques (PAMPs, motifs moléculaires associés à des agents pathogènes) au niveau des récepteurs de reconnaissance moléculaire (*Pattern Recognition Receptors*, PRRs). Ces voies aboutissent à l'activation en cascade de kinases et/ou de protéases, dont Toll, JAK/STAT et Imd, à la translocation de facteurs de transcription dans le noyau et à l'expression d'effecteurs antimicrobiens. L'interférence par ARN (ARNi) est la voie de réponse antivirale par excellence. Au cours de l'infection virale, la cellule hôte peut détecter la présence d'ARN bicaténaire et déclencher la voie ARNi. Jusqu'à présent, trois voies de l'ARNi ont été identifiées chez l'insecte : la voie des siRNA (*small interfering RNA*), la voie des miRNA (*micro RNA*) et la voie des piRNA (*PIWI-interacting RNA*). Malgré l'existence de défenses antivirales chez le moustique, ceci ne permet pas une élimination complète du virus. De ce fait, il semblerait qu'un équilibre s'établisse entre la réplication virale et la réponse antivirale. De plus, la contribution de chaque voie serait plus ou moins importante en fonction du couple vecteur-virus.

Les *Plasmodium* synthétisent une chitinase pour traverser la matrice péritrophique avant l'invasion de l'épithélium digestif des moustiques. Après avoir traversé la barrière intestinale, le parasite sera exposé au système immunitaire inné du moustique. La reconnaissance de motifs moléculaires comme les peptidoglycanes par les récepteurs de reconnaissance moléculaire déclenche la destruction du parasite directement par phagocytose ou indirectement *via* l'activation des réactions de défense telles que l'encapsulation ou l'activation des voies de signalisation conduisant à la production d'effecteurs antimicrobiens.

Microbiote

Flore bactérienne et *Wolbachia*. Le microbiote du moustique représente un ensemble de micro-organismes vivant en symbiose au sein du vecteur. Il provient en partie de l'environnement du moustique : dans les sites de reproduction où vivent les stades immatures et dans l'alimentation des adultes sur nectars de fleurs.

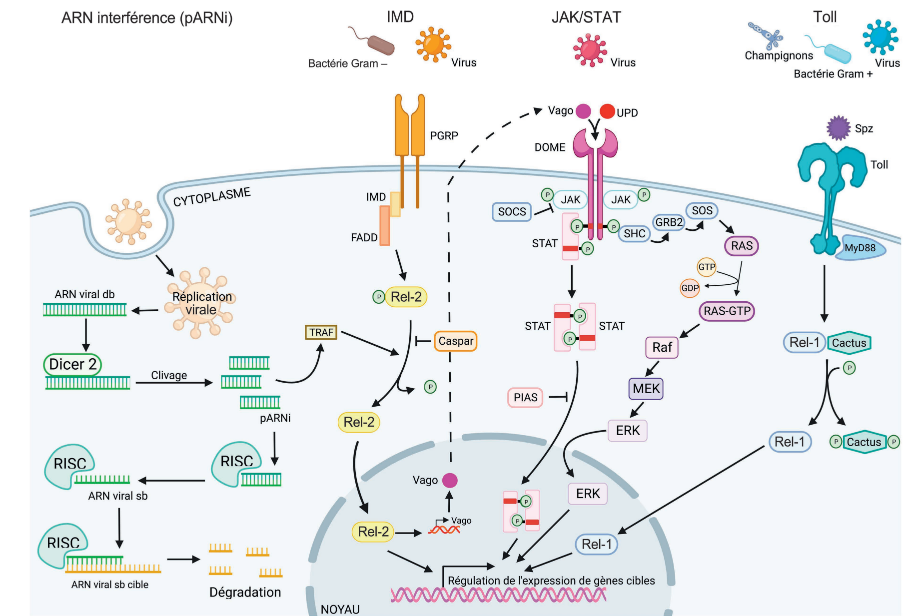


Figure 12. Réponses immunitaires du moustique face aux infections virales (source : Viglietta *et al.*, 2021).

Les principaux mécanismes de défense des moustiques contre les infections virales sont les voies de signalisation Imd, JAK/STAT et Toll. Ces trois voies sont déclenchées par la reconnaissance des agents pathogènes au niveau des récepteurs de reconnaissance moléculaire (respectivement PGRP-SA, DOME et PGRP-LC). L'activation en cascade de kinases et/ou de protéases, dont Toll, JAK/STAT et Imd, induit à son tour la translocation de facteurs de transcription dans le noyau (respectivement, Rel-1, STAT et Rel-2) et l'expression d'effecteurs antimicrobiens.

Le microbiote des insectes influence divers processus physiologiques tels que la croissance, la reproduction, la survie et la tolérance aux agressions extérieures. Chez les arthropodes, le microbiote évolue tout au long de la vie du vecteur, et le microbiote intestinal des moustiques varie entre les stades immatures et les adultes, et entre les mâles et les femelles.

En prenant du sang, les moustiques femelles induisent un stress oxydatif affectant la composition de la flore intestinale. La diversité bactérienne des moustiques femelles est généralement réduite par rapport aux mâles et est majoritairement composée d'entérobactéries.

Le microbiote du moustique affecte la transmission de certains agents pathogènes tels que les bactéries, les parasites ou les arbovirus. Par conséquent, le microbiote de l'intestin moyen participe à l'infection, puis à la dissémination et à la transmission de l'agent pathogène. À titre d'exemple, la bactérie *Wolbachia* est rencontrée dans plus de 66 % des arthropodes. *Wolbachia* est une bactérie intracellulaire présente dans le cytoplasme des cellules intestinales et des ovaires des moustiques. *Wolbachia* induit des troubles de la reproduction du moustique *via* une forme de stérilité connue sous le nom d'« incompatibilité cytoplasmique » qui rend stérile toute femelle sans *Wolbachia* s'accouplant avec un mâle infecté par *Wolbachia*. Ainsi, la transmission des arbovirus est altérée par la diminution de densité de la population de moustiques. De plus, il a été montré que la présence de cette bactérie peut limiter la transmission des arbovirus tels que les virus de la dengue, du Zika, de la fièvre jaune ainsi que des parasites *Plasmodium*, et que le niveau d'inhibition dépend de la densité de *Wolbachia* dans les tissus des moustiques. *Wolbachia* interférerait avec la transmission virale en activant certaines voies de l'immunité, ou par compétition directe pour les ressources cellulaires ou encore *via* l'autophagie (voir encadré). Le vecteur *Ae. aegypti* est naturellement dépourvu de *Wolbachia*. La production de lignées stables d'*Ae. aegypti* transfectées par des *Wolbachia* issues de la drosophile a été mise à profit pour développer de nouvelles approches de lutte contre les vecteurs visant à remplacer les insecticides dans la lutte antivectorielle (World Mosquito Program).

AUTOPHAGIE

L'autophagie (du grec αυτο : « soi-même », et φαγειν « manger ») est un mécanisme physiologique utilisé par les cellules eucaryotes comme outil de protection et de recyclage d'éléments cellulaires : les composants (organites, protéines, etc.) étrangers, indésirables ou endommagés présents dans le cytoplasme, sont alors transportés vers les lysosomes pour dégradation. L'autophagie est par conséquent essentielle à l'homéostasie cellulaire et suscite un intérêt croissant dans la communauté scientifique depuis sa découverte au début des années 1960.
L'autophagie est couramment impliquée dans le contrôle des infections virales par la cellule infectée, et joue un rôle pro-viral ou antiviral en fonction de la nature du virus, des conditions d'infection ou encore de l'étape du cycle viral considéré. Beaucoup d'arbovirus ont développé des stratégies pour contourner l'autophagie et détourner ses voies à leur profit.

Par ailleurs, certaines entérobactéries, comme *Escherichia coli*, présentes dans le tube digestif du moustique peuvent inhiber le développement des *Plasmodium* humains chez le vecteur. De plus, la bactérie endosymbiotique *Wolbachia* a été rapportée chez *An. gambiae*, alors qu'on croyait que les anophèles étaient naturellement exemptes de *Wolbachia* comme l'est *Ae. aegypti*. La présence de *Wolbachia* semble affecter certains traits de vie des *An. gambiae* et l'infection par *Plasmodium falciparum*.

Virus spécifiques d'insectes. Les virus spécifiques d'insectes sont une classe particulière de virus qui se répliquent uniquement dans les cellules d'invertébrés, et non dans les cellules de vertébrés comme le font les arbovirus. Ces virus spécifiques peuvent moduler la transmission virale par les vecteurs.

Le premier virus spécifique d'insectes a été initialement découvert en 1975 chez *Ae. aegypti* ; il s'agit du *Cell Fusing Agent Virus* (CFAV), en référence aux syncytia formés dans les cellules infectées, et il appartient à la famille des *Flaviviridae*. D'autres virus spécifiques d'insectes ont été par la suite découverts, dont le *Kamiti River virus* (KRV), également de la famille

des *Flaviviridae*. À ce jour, plus de 60 virus spécifiques d'insectes ont été identifiés et appartiennent à différentes familles virales : *Flaviviridae, Togaviridae, Rhabdoviridae, Bunyaviridae, Reoviridae, Mesoniviridae, Tymoviridae, Birnaviridae*, *Negeviridae* et *Nodaviridae*. Les mécanismes qui sous-tendent leurs effets sur la transmission des arbovirus sont encore mal compris. Il semblerait que l'interférence ne peut se produire que lorsque les virus spécifiques d'insectes et les arbovirus appartiennent à la même famille virale, et qu'elle pourrait entre autres faire appel à des phénomènes d'exclusion de surinfection, un processus par lequel l'infection par un premier virus inhiberait l'infection par un second virus apparenté.

Les virus spécifiques d'insectes chez les anophèles sont pour la plupart des virus à ARN ; deux virus spécifiques d'insectes sont plus amplement étudiés, le virus Anopheles cypovirus (AnCPV) et le virus de l'anophèle C (AnCV). Ces deux virus spécifiques d'insectes ont été détectés chez *Anopheles coluzzii*. La prévalence des virus varie en fonction des stades du moustique.

Co-infections. Du fait de la mondialisation, la co-circulation des arbovirus dans une même région est un phénomène assez courant. Par conséquent, un hôte vertébré peut être co-infecté avec deux ou plusieurs arbovirus. De même, un moustique peut être infecté par plusieurs arbovirus (acquis simultanément ou séquentiellement) et probablement transmettre les différents virus *via* une même piqûre. Il est par ailleurs probable que la présence d'un arbovirus chez un moustique limite la présence d'un second arbovirus, comme cela a été observé avec un virus spécifique d'insectes. Il a été suggéré qu'une première infection avec un arbovirus pourrait induire une réponse antivirale de l'hôte, limitant la réplication du deuxième arbovirus.

Facteurs extrinsèques

Les facteurs extrinsèques sont de deux types : les facteurs biotiques (interactions entre le vecteur et les organismes vivants) et les facteurs abiotiques (relations du vecteur avec son environnement physico-chimique).

Facteurs biotiques

Les facteurs biotiques font référence aux effets des organismes vivant en interaction au sein d'un écosystème. La prédation, la compétition, le parasitisme, la disponibilité et la qualité des ressources alimentaires sont quelques exemples.

Le régime alimentaire est un facteur qui peut affecter la longévité, la fréquence des piqûres, la reproduction et la réceptivité du moustique aux agents pathogènes ; il a été démontré que la carence nutritionnelle provoquée par un régime pauvre en sucre affectait la forme physique des moustiques et provoquait un stress nutritionnel favorisant ainsi l'infection virale. De plus, la source de sang peut influencer l'infection des agents pathogènes et leur transmission. Par exemple, la dégradation de l'hémoglobine (Hb) ingérée peut produire la sécrétion de peptides antimicrobiens et catalyser la synthèse des ROS, des espèces chimiques réactives de l'oxygène, ce qui peut freiner le développement des parasites *Plasmodium* dans les moustiques.

La nature des gîtes larvaires influence la croissance, la durée de vie, le microbiote et la transmission des agents pathogènes ; un gîte pauvre en nutriments produit des larves ayant un système immunitaire affaibli, ce qui peut favoriser la transmission des arbovirus par les adultes.

Facteurs abiotiques

Les facteurs environnementaux abiotiques regroupent tous les paramètres physico-chimiques d'un écosystème et comprennent les facteurs climatiques, chimiques et topographiques, ces derniers affectant significativement les maladies à transmission vectorielle.

Facteurs climatiques. Il ne fait aucun doute que le climat, au vu de son caractère saisonnier, influe sur les maladies à transmission vectorielle. Les précipitations, l'humidité, la photopériode et la température sont des variables climatiques qui affectent directement ou indirectement divers aspects de la biologie des vecteurs (développement, survie, longévité, distribution et saisonnalité), mais aussi la réplication et la transmission des agents pathogènes. Les précipitations sont étroitement liées aux densités de moustiques et à l'incidence des maladies associées. L'humidité tend à

favoriser la survie des moustiques et augmente par conséquent les chances de transmettre l'agent pathogène.

La photopériode est un autre paramètre qui affecte significativement les traits de vie des vecteurs ; le moustique *Aedes albopictus* induit la production d'œufs en diapause dès qu'il y a une baisse de la photopériode en automne, signant la fin des activités des moustiques adultes. Enfin, la température est le facteur abiotique le plus important qui affecte de manière significative les vecteurs et les agents pathogènes qu'ils transmettent. Les arthropodes sont des organismes ectothermes poïkilothermes dont les traits de vie (la viabilité des œufs, le développement des stades immatures, la survie, le comportement et la physiologie des adultes) sont fortement dépendants de la température. De même, la température module la réplication et la transmission de nombreux agents pathogènes incluant les arbovirus. Des températures plus élevées peuvent raccourcir le cycle de développement du vecteur et la période d'incubation extrinsèque de l'agent pathogène, le tout augmentant la capacité vectorielle. Le lien entre changement climatique et incidence des maladies à transmission vectorielle peut être établi, mais la prudence est de mise, car ce serait une erreur d'occulter la complexité des interactions entre les agents pathogènes, les hôtes vertébrés, les vecteurs et leur environnement.

Facteurs chimiques. La composition chimique des gîtes larvaires conditionne le choix du site de ponte des moustiques, affectant le développement larvaire et la survie des moustiques. Par exemple, pour *Aedes aegypti*, le pH et la salinité du gîte larvaire sont les meilleurs prédicteurs de l'abondance des moustiques. D'autres facteurs tels que la concentration en différents polluants, en particulier les métaux lourds comme le fer, le zinc et le cuivre, peuvent modifier significativement le développement des moustiques, en particulier dans les zones perturbées par les activités humaines.

Facteurs topographiques. L'altitude est un facteur topographique qui peut être utilisé comme indicateur du risque de transmission vectorielle. L'augmentation de l'altitude est associée à différents autres facteurs écologiques critiques pour le développement du vecteur, et en particulier la température. Par exemple, au-dessus de 1 600 m, *Aedes aegypti* est présent dans

moins de 1 % de la superficie totale de 16 pays en Amérique, d'où un risque réduit d'épidémies de dengue.

LES MOUSTIQUES, NOS ALLIÉS

Alors que le rôle des moustiques en tant que nuisants et vecteurs d'agents pathogènes est appuyé par une abondante littérature scientifique, les rôles positifs de ces insectes sont beaucoup moins étudiés, et par conséquent moins bien appréhendés. Deux études récentes, dont une au titre volontairement provocateur, « A world without mosquitoes/Un monde sans moustiques », discutent de la contribution des moustiques à la pollinisation, aux réseaux alimentaires, etc. (le lecteur est invité à consulter la revue « The ecological significance of arthropod vectors of plant, animal, and human pathogens » sur le sujet[10]). Il faut dire que notre perception des moustiques, des insectes et plus généralement des arthropodes est ambiguë, et qu'une « éducation entomologique », qui permettrait d'appréhender les différentes facettes de ces animaux bien plus nombreux et variés que l'homme, serait utile. Il est intéressant de rappeler ici que sur les 3 600 espèces de moustiques recensées, seules 200 environ piquent l'homme de préférence, et qu'une moitié prennent leur repas sanguin exclusivement sur des oiseaux.

Le moustique peut contribuer en premier lieu, avec l'abeille et d'autres insectes, à la pollinisation de nombreuses espèces de plantes, tout particulièrement les espèces de moustiques nectarivores et les moustiques mâles, qui, rappelons-le, ne prennent pas de repas de sang au cours de leur vie. Il est urgent d'étudier et de préciser l'importance des moustiques dans la reproduction et la survie des milliers d'espèces de plantes, les moustiques pouvant intervenir dans des milieux variés, depuis les jungles tropicales jusqu'aux environnements urbains.

Le moustique participe aux réseaux trophiques et à l'équilibre des populations d'invertébrés et de vertébrés, les larves et les adultes servant de nourriture à de nombreuses espèces animales,

---

10. Lefèvre *et al.*, 2022, https://doi.org/10.1016/j.pt.2022.01.004.

comme les libellules, les grenouilles, les araignées, les chauves-souris insectivores, certains poissons friands des formes aquatiques ou des adultes se posant à la surface de l'eau. Des suivis terrain inscrits sur le long terme dans le cadre de la lutte contre les moustiques avec le larvicide *Bacillus thuringiensis israelensis* (Bti) ont révélé des conséquences largement négatives sur les prédateurs de moustiques et d'autres invertébrés aquatiques impactés par les traitements Bti, à savoir les libellules et les demoiselles, les tritons ou les oiseaux passereaux. Leur rôle de vecteur de maladies infectieuses, en impactant les populations de certaines espèces animales, contribue également à l'équilibre des populations animales. Les larves et nymphes de moustiques se développant dans des milieux aquatiques assurent un nettoyage de l'eau, un recyclage des nutriments et une régulation complexe des populations microbiennes, en se nourrissant de feuilles en décomposition, de déchets organiques et de micro-organismes.

Ainsi, la suppression des moustiques serait susceptible d'avoir des effets collatéraux importants sur le fonctionnement et la biodiversité des écosystèmes. Les chercheurs sont dorénavant plus attentifs à développer de nouvelles méthodes de lutte qui intègrent ces questionnements sur le rôle et la place des moustiques dans leur environnement.



APPRENONS À VIVRE AVEC LES MOUSTIQUES

SYLVIE LECOLLINET ET NONITO PAGÈS

Le chapitre précédent nous a permis d'évoquer l'accélération des émergences et des réémergences des maladies transmises par les moustiques sur les deux ou trois dernières décennies ; à titre d'exemples, nous pouvons citer l'épidémie de chikungunya en 2004-2006 dans l'océan Indien et l'épidémie de Zika sur le continent américain en 2015-2016. L'émergence et la diffusion des maladies vectorielles sont alimentées par l'augmentation de la population et des activités humaines (transport, urbanisation, changement d'usage des terres, etc.), qui favorisent des contacts plus fréquents entre l'homme, les animaux et les moustiques réservoirs d'agents pathogènes. La lutte antivectorielle est traditionnellement la stratégie suivie au niveau mondial pour lutter contre les maladies transmises par les moustiques, dans un contexte où, pour la plupart de ces maladies, vaccins et solutions thérapeutiques ne sont pas disponibles.

LA LUTTE ANTIVECTORIELLE

Définition et objectifs

Dans son acception la plus large, la lutte antivectorielle fait appel à la prévention, à la surveillance, à la lutte et à la protection contre les arthropodes hématophages, dans les domaines de la santé publique, de la santé animale et de la santé végétale. Elle peut être activée ou renforcée en réponse à des nuisances ressenties trop importantes ou lors de la détection d'un pathogène vectorisé par les systèmes de surveillance en place[11]. Les outils et les pratiques

11. Pour plus d'informations sur les systèmes de surveillance en métropole : https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/chikungunya/articles/donnees-en-france-metropolitaine/chikungunya-dengue-et-zika-donnees-de-la-surveillance-renforcee-en-france-metropolitaine-en-2021. Pour les bulletins régionaux de Santé publique France : https://www.santepubliquefrance.fr/publications.

de la lutte antivectorielle diffèrent selon les vecteurs ciblés, les objectifs poursuivis et les contextes épidémiologiques et socio-économiques. Elle inclut ainsi la lutte physique, la lutte biocide ou chimique, la lutte biologique, la lutte génétique, la protection individuelle comme l'action sur l'environnement, l'éducation sanitaire, la mobilisation sociale et l'évaluation permanente de toutes ces méthodes.

La lutte antivectorielle a pour objectif de contribuer, au côté d'autres actions de santé publique, à contrôler la densité des populations de vecteurs en dessous des seuils nécessaires à la transmission active des agents pathogènes, ou à diminuer les contacts hôtes-vecteurs à l'échelle individuelle et collective, dans le but de réduire l'impact clinique et la mortalité des maladies transmises ainsi que les risques d'endémisation (installation sur le long terme d'un pathogène) ou de flambée épidémique. Pour ce faire, elle s'appuie sur un cadre stratégique formalisé et adapté aux spécificités des territoires traités. La lutte antivectorielle est considérée comme un bien public en France et est prise en charge par l'État et les pouvoirs locaux. Depuis le décret du 29 mars 2019, les maires ont ainsi des responsabilités nouvelles en matière de vecteurs, puisqu'il entre désormais dans leurs compétences « d'agir aux fins de prévenir l'implantation et le développement d'insectes vecteurs sur [leur] commune »[12]. À ce titre, ils peuvent informer la population sur les mesures préventives nécessaires et mettre en place des actions de sensibilisation du public, voire un programme de repérage, de traitement et de contrôle des sites publics susceptibles de faciliter le développement des insectes vecteurs.

Elle doit s'appuyer sur des connaissances approfondies de l'écologie des populations de vecteurs ciblés, à savoir leur distribution spatiale et la répartition des gîtes de reproduction larvaire, leur dynamique temporelle, leurs particularités comportementales, ainsi que sur la surveillance de la résistance aux insecticides utilisés dans les méthodes de lutte.

---

12. Décret n° 2019-258 du 29 mars 2019 relatif à la prévention des maladies vectorielles : https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000038318199/.

Évolutions de la lutte antivectorielle

Avant la production à l'échelle industrielle des premiers insecticides de synthèse (DDT appartenant à la famille des organochlorés, puis organophosphorés et, plus récemment, pyréthrinoïdes), les outils de lutte antivectorielle se limitaient aux seules méthodes de lutte physique. La lutte physique ou « environnementale » regroupe toutes les actions menées sur l'environnement pour le rendre hostile au développement des moustiques. Elle consiste notamment à éliminer les gîtes larvaires de l'espèce cible par drainage, comblement ou recouvrement, ou par modification des conditions physico-chimiques ou microbiologiques de l'eau (par exemple, augmentation de la salinité de l'eau dans le cas de la lutte contre les *Coquillettidia* en roselière, ou ajout d'huiles minérales ou de silicone pour empêcher la respiration des larves en surface). Ces méthodes sont applicables dès lors qu'une espèce cible est inféodée à des types précis de gîtes larvaires, et que ceux-ci peuvent être effectivement supprimés. Ainsi, avec *Ae. albopictus* et ses habitats larvaires anthropiques (récipients et pots, gouttières, décharges à ciel ouvert, etc.), le contrôle des populations de moustiques repose avant tout sur la lutte physique, adossée à une sensibilisation des communautés et des pouvoirs publics : contre cette espèce de moustique, la pulvérisation des insecticides apparaît moins efficace que la destruction mécanique des gîtes larvaires. Le drainage a par ailleurs été largement utilisé pour éliminer le paludisme et ses vecteurs anophèles en Europe ; sous Henri IV déjà, dès 1599, les autorités françaises avaient opté pour une politique d'assèchement des marais, renforcée au XVIIe siècle par l'octroi de privilèges aux propriétaires de marais pour assécher leurs terres. Dans les régions les plus méridionales de l'Europe, dont l'Italie, le nombre de cas de paludisme à la fin du XIXe siècle s'élevait à 2 millions. L'Italie fut pionnière dans cette approche de lutte physique et peut être considérée comme le terrain d'expérimentation du drainage, qui fut ensuite appliqué par les autres pays européens. En 1928-1932, l'État italien a ainsi organisé l'assèchement et la mise en culture des marais Pontins à 60 km de Rome, considérés comme le principal foyer historique du paludisme en Italie centrale.

La lutte physique fait également appel à une modification des habitats favorables aux moustiques adultes (éclaircissement de la

végétation par exemple), aux piégeages des insectes adultes (pièges attractifs avec ou sans insecticide) et à la protection physique empêchant les contacts avec les vecteurs (port de vêtements longs, utilisation de moustiquaires de lit ou aux ouvertures d'habitations, associées ou non à l'utilisation d'insecticides ; pour une présentation des différents insecticides à disposition, voir section « Vers une utilisation raisonnée des insecticides et des larvicides », p. 123).

Les pièges à moustiques initialement développés pour la surveillance et le suivi des dynamiques de populations de moustiques sont de plus en plus utilisés dans l'espace public ou privé, pour lutter contre les nuisances liées à leurs piqûres et contre les maladies transmises par certaines espèces d'*Aedes*, comme *Ae. albopictus* et *Ae. aegypti*, vecteurs d'arboviroses. Ils ciblent les femelles en recherche d'hôtes, à l'aide de pièges chargés en produits attractants pour les moustiques, comme le gaz carbonique, l'acide lactique ou l'octénol simulant l'odeur corporelle. Ces pièges présentent en outre une ventilation électrique permettant de piéger les moustiques dans un dispositif de collecte. Les pièges peuvent aussi cibler les femelles gravides, avec des pièges à pondoirs létaux (présence d'insecticides, de bandes collantes, etc.) qui reproduisent un gîte de ponte attractif pour l'espèce *Aedes* ciblée, soit de l'eau stagnante. Il n'existe pas assez d'études actuellement pour conclure sur leur efficacité à interrompre la transmission des arboviroses en cas de foyer avéré. Par contre, ils présentent un intérêt à titre préventif pour réduire les fortes densités de populations de moustiques dans le cadre d'une stratégie de lutte intégrée.

La lutte chimique a été utilisée à large échelle dès les années 1940 et a bénéficié du développement de molécules insecticides aux propriétés neurotoxiques pour l'insecte (voir section « Vers une utilisation raisonnée des insecticides et des larvicides », p. 123) dans le cadre de la protection des cultures ou d'actions de lutte antivectorielle. Après plus d'un demi-siècle d'utilisation des intrants en agriculture et d'usage intensif des insecticides, des inquiétudes liées à l'accumulation de ces substances dans des environnements naturels et anthropiques émergent. Leur toxicité pour l'environnement, l'animal et l'homme, ainsi que l'accroissement des résistances aux insecticides, notamment chez les moustiques, remettent en question les pratiques du passé

et plaident en faveur de la recherche et du déploiement d'innovations dans ce domaine (nouvelles approches de piégeage des moustiques, voir les innovations dans la section « Lutte biologique et génétique », p. 144, et la section « Autres méthodes innovantes de lutte antivectorielle », p. 159). La lutte antivectorielle est par conséquent en pleine mutation, capitalisant sur les essais-erreurs du passé tout en reconnaissant les grands apports de la lutte physique et chimique au contrôle des populations de moustiques vecteurs, en particulier des *Anopheles* vecteurs du paludisme. Après quinze années d'une campagne acharnée d'éradication du paludisme soutenue par des traitements de masse au DDT dans les années 1950, l'OMS a déclaré l'élimination du paludisme de nombreux territoires d'Europe, d'Amérique du Nord, d'Océanie (Australie) et d'Asie (Japon, Corée, Taïwan).

Les moustiquaires de lit imprégnées d'insecticide, un des piliers de la lutte physique, ont appuyé de façon majeure la lutte contre le paludisme en Afrique tropicale, contribuant pour environ 70 % à la baisse estimée des 663 millions de cas de *P. falciparum* sur la période 2000-2015, contre 22 % pour les traitements antipaludéens et 10 % pour les pulvérisations intradomiciliaires d'insecticides. Une moustiquaire de lit intacte constitue une barrière physique efficace entre le moustique et l'homme, mais pas infaillible, ce qui a conduit à son association avec un insecticide à longue durée de vie exerçant un effet additionnel excito-répulsif et létal sur les moustiques. L'efficacité protectrice de la moustiquaire est ainsi augmentée par l'ajout d'un pyréthrinoïde comme la deltaméthrine, conférant une protection à la fois individuelle aux utilisateurs des moustiquaires, et collective lorsque plus de 80 % des foyers sont équipés. L'enjeu réside alors dans la distribution massive de moustiquaires imprégnées, leur appropriation par la population et le développement de méthodes d'imprégnation à effets rémanents. L'exemple le plus spectaculaire vient de Chine, dans le district de Buji, au sud du pays, où l'utilisation de moustiquaires imprégnées a permis une réduction de 93 % des densités d'*Anopheles sinensis* et d'*An. anthropophagous* à l'intérieur des foyers, et de 89 % des infections palustres en moins de trois ans de lutte.

Les stratégies de lutte antivectorielle ont beaucoup évolué durant la décennie passée et reposent davantage sur des approches

intégrées, prenant en compte les efficacités individuelles et combinées (effets synergiques, etc.) de différentes méthodes. La plus-value des approches intégrées a été plus particulièrement soulignée lors du recours à une méthode de lutte génétique, la technique de l'insecte stérile, très dépendante pour son efficacité du ratio entre les mâles relâchés, des mâles stérilisés produits par la technique de l'insecte stérile, et les mâles sauvages naturellement présents sur le lieu du lâcher (voir section « La technique de l'insecte stérile », p. 147, pour une présentation de cette approche). Ainsi, la technique de l'insecte stérile est plus efficace si la population de l'espèce cible est réduite (diminution du dénominateur, le nombre de mâles sauvages) suite à des interventions de lutte antivectorielle faisant appel à d'autres outils de lutte. L'OMS préconise depuis plusieurs années une stratégie de lutte antivectorielle intégrée qui s'articule autour de quatre piliers :

– une surveillance intégrée (surveillance vectorielle, surveillance épidémiologique des maladies et surveillance des résistances aux insecticides des vecteurs cibles) ;
– les traitements de lutte antivectorielle ;
– l'engagement communautaire, ou mobilisation sociale : la mobilisation sociale et l'éducation du public visent à faire connaître les bonnes pratiques pour lutter contre les moustiques et les maladies vectorielles et sont indispensables pour un changement des comportements individuels et collectifs durables ;
– la coordination intersectorielle et intrasectorielle dans les différents domaines mobilisés.

Les stratégies de lutte antivectorielle peuvent désormais s'appuyer sur des outils puissants et de plus en plus conviviaux de cartographie et de modélisation spatiales et spatio-temporelles, permettant d'estimer les risques d'exposition aux vecteurs et aux agents pathogènes qu'ils portent et l'impact des actions de lutte antivectorielle sur ces risques (pour un état des lieux précis des outils de cartographie et de modélisation spatiale, nous recommandons la lecture de l'ouvrage *Télédétection et modélisation spatiale*[13]).

13. https://www.quae-open.com/produit/204/9782759236299/teledetection-et-modelisation-spatiale

La recherche dans ce domaine s'opérationnalise depuis plusieurs années, permettant un transfert des technologies et des techniques d'analyse vers des progiciels et des systèmes d'aide à la décision à destination des agences de santé publique (par exemple, le logiciel Arbocarto-v2, développé pour la France métropolitaine, la Martinique et la Réunion, permet d'identifier des lieux à risque élevé de forte abondance des moustiques *Aedes albopictus* et *Ae. aegypti* sur la base de données météorologiques, environnementales et entomologiques[14]). La cartographie et la modélisation spatiale peuvent ainsi contribuer à la lutte opérationnelle contre les moustiques en permettant aux programmes de lutte locaux de générer, par exemple, des cartes statiques et dynamiques d'abondance de moustiques ou d'occurrence de maladies vectorielles et d'élaborer des classifications des zones prioritaires pour la lutte antivectorielle.

Peu d'évaluations économiques concernant la lutte antivectorielle sont actuellement disponibles. Sur la période 1970-2017, le coût de la gestion des moustiques du genre *Aedes* à l'échelle mondiale, et les dommages directs et indirects des maladies auxquels ils sont associés, a été estimé à 1 300 milliards de dollars américains, avec une forte tendance à la hausse (multiplication d'un facteur 3 par décennie), et évalué à 160 millions de dollars pour la seule année 2017. Pourtant, le pourcentage de financement dédié au contrôle des moustiques reste très faible (moins de 5 % du coût total) par rapport à l'impact économique global des maladies dont ils sont responsables.

VERS UNE UTILISATION RAISONNÉE DES INSECTICIDES ET DES LARVICIDES

La découverte et l'utilisation des premiers composés naturels possédant une action insecticide remontent à l'Antiquité. L'homme s'est inspiré de certains de ces composés pour synthétiser ses propres insecticides : le groupe des pyréthrinoïdes, largement utilisé de par le monde de nos jours en agriculture et

14. Pour la France métropolitaine, consulter Arbocarto-v2 France Métropolitaine, Space Climate Observatory : https://www.spaceclimateobservatory.org/fr/arbocarto-v2-france-metropolitaine.

en santé publique, s'inspire ainsi de la découverte des propriétés insecticides des capitules de fleurs de pyrèthre (*Tanacetum cinerariifolium*) par les Égyptiens de la Haute Antiquité. Aujourd'hui encore, de vastes surfaces agraires sont plantées de fleurs de pyrèthre en Tanzanie et au Kenya pour en extraire l'insecticide naturel (la pyréthrine).

Pendant des siècles, l'homme n'a eu accès qu'à des substances insecticides naturelles issues de broyats de minéraux et de décoctions de plantes. La production de substances de synthèse n'est intervenue qu'à partir du milieu du XXe siècle, avec l'avènement de la chimie organique (une histoire du développement des insecticides de synthèse peut être retrouvée dans le livre *Des moustiques et des hommes : chronique d'une pullulation annoncée*, IRD Éditions, écrit par Frédéric Darriet). Les propriétés insecticides des grandes familles suivantes furent ainsi découvertes successivement : les organochlorés à la fin des années 1930 grâce au travail de Paul Hermann Müller (dont le chef de file est le DDT, synthétisé dès 1873 par Othmar Zeidler), les organophosphorés dans les années 1940 (représentés par le tétraéthylpyrophosphate, ou TEPP), les carbamates en 1960 (carbazyl), puis les pyréthrinoïdes dans les années 1970.

Des molécules chimiques sous haute surveillance

Les insecticides employés pour lutter contre les moustiques ne sont pas différents de ceux utilisés pour la protection des cultures. Il en existe plusieurs centaines, regroupés en une trentaine de familles. Dans la lutte contre les moustiques cependant, les biocides utilisés se doivent d'agir rapidement et par contact. Le règlement européen RE n°528/2012 du Parlement européen, transcrit dans l'article L.522.1 et suivants du Code de l'environnement de la réglementation française, limite drastiquement le nombre d'insecticides à disposition en lutte antivectorielle (3 adulticides et 5 larvicides). De façon notable, près de 95 % des insecticides utilisés dans le monde (organophosphorés, carbamates et pyréthrinoïdes) sont des neurotoxiques qui agissent sur les mécanismes permettant la propagation de l'influx nerveux dans les neurones (le lecteur est invité à parcourir le livre *Entomologie médicale et vétérinaire* aux Éditions Quæ-IRD,

pour des informations plus détaillées sur les mécanismes d'action des insecticides actuellement disponibles). La connaissance des modes d'action des substances actives permet de mieux appréhender l'efficacité du produit et ses modalités d'utilisation pour, à terme, limiter les effets indésirables sur les organismes non cibles et sur l'environnement, et limiter les risques d'expansion de la résistance aux insecticides.

Bien que la structure du système nerveux de l'insecte soit beaucoup plus simple que celle des vertébrés (il s'agit d'une longue série de ganglions nerveux depuis la tête jusqu'à la pointe de l'abdomen du moustique), la transmission de l'information nerveuse chez l'insecte fait intervenir des structures synaptiques comparables qui permettent d'établir une communication entre deux cellules nerveuses ou entre une cellule nerveuse et une structure musculaire. La régulation de la transmission de l'information met en jeu chez le moustique la participation de neurotransmetteurs excitateurs comme l'acétylcholine (ACh), et de neurotransmetteurs inhibiteurs comme le glutamate, mais surtout le GABA (acide gamma-aminobutyrique).

– Les organochlorés (comme le DDT, l'aldrine, la dieldrine, l'heptachlore et le lindane) sont de puissants insecticides qui agissent sur les neurotransmetteurs inhibiteurs, à savoir le GABA, et entraînent une disparition de l'activité électrique en aval de la synapse. Cependant, leur forte accumulation dans les chaînes alimentaires et les sols, mais aussi la pollution environnementale persistante qu'ils occasionnent ont conduit à leur interdiction.

– Les organophosphorés (comme le diméthoate, le parathion, le malathion, le fénitrothion, le téméphos et le pyrimiphos-méthyl) et les carbamates (le bendiocarbe et le propoxur par exemple) sont quant à eux des inhibiteurs d'acétylcholinestérase, une enzyme hydrolysant spécifiquement le neurotransmetteur ACh et contrôlant l'effet excitateur de ce dernier au niveau de l'espace synaptique. L'accumulation d'ACh occasionnée par l'application de ces insecticides est suivie d'une hyperexcitabilité du système nerveux du moustique associée à un excès d'ACh au niveau de la synapse, puis d'une dépression synaptique due à l'activation d'une boucle de rétroaction. Quand les organophosphorés sont

des inhibiteurs quasi irréversibles de l'acétylcholinestérase, les carbamates l'inhibent de façon instable et rapidement réversible. Les effets toxiques des carbamates sont donc moins prononcés que ceux observés avec les organophosphorés.

– Les pyréthrinoïdes (comme la perméthrine, la deltaméthrine, l'alphaméthrine, la cyperméthrine et la lambda-cyhalothrine) agissent également sur le système nerveux du moustique, en perturbant l'ouverture des canaux sodium voltage-dépendants responsables de la transmission de l'influx nerveux, à l'origine d'un effet *knock-down* fulgurant causant une paralysie de l'insecte et d'un effet excito-répulsif. Leur faible toxicité chez les vertébrés à sang chaud, malgré une forte nocivité pour la faune aquatique, et leur efficacité expliquent leur importante commercialisation et utilisation de nos jours (près de 25 % des insecticides commercialisés).

Face au développement de résistances aux insecticides historiques chez plusieurs espèces d'insectes, des insecticides dits « de seconde génération », agissant sur des cibles différentes, ont été développés à partir de la fin des années 1990, à l'image :
– des régulateurs de croissance des insectes. Ce sont des analogues d'hormones qui bloquent le développement des larves ou inhibent la métamorphose de la larve en nymphe (méthoprène, fénoxycarbe), des perturbateurs de la synthèse ou de la mise en place de la chitine, un constituant indispensable de la cuticule renouvelée à chaque mue de l'insecte (diflubenzuron), ou des chimio-stérilisants chez l'adulte (pyriproxifène). Ces régulateurs sont très peu utilisés en France à cause de leur mode d'action différée, compliquant par la même occasion l'évaluation de leur efficacité et de leur toxicité sur les autres arthropodes aquatiques ;
– des phénylpyrazoles (comme le fipronil ou l'éthiprole). Le fipronil, par une action inhibitrice sur les récepteurs GABA, produit une hyperexcitabilité puis la mort de l'insecte ; il présente une écotoxicité forte, sur les populations d'abeilles tout particulièrement, qui freine son utilisation en lutte antivectorielle ;
– des néonicotinoïdes (comme l'imidaclopride, le thiaméthoxam, la clothianidine, le dinotéfurane, le nitenpyrame, l'acétamipride ou le thiaclopride). Ils se fixent sur les récepteurs nicotiniques et présentent des effets agonistes ou activateurs sur les récepteurs à l'ACh, mimant ainsi l'action de l'ACh ;

– des macrolides tétracycliques (spinosad). Combinaison de deux métabolites (les spinosynes A et D fabriqués par la bactérie *Saccharopolyspora spinosa*), ils agissent sur les récepteurs à la fois GABA et nicotiniques des neurones. Le spinosad présente une excellente activité larvicide ;
– des oxadiazines (indoxacarbe), qui agissent sur les canaux sodium voltage-dépendants tout en affectant une autre cible que celle visée par les pyréthrinoïdes.

Ces insecticides de dernière génération sont pour la plupart largement utilisés en agriculture, mais pas encore en santé publique, même si de nombreux travaux de recherche visent actuellement à les évaluer, notamment dans la lutte contre les vecteurs du paludisme. Une expertise collective de l'Anses a permis de réaliser une synthèse des nouveaux insecticides qui pourraient faire l'objet d'une utilisation en lutte antivectorielle selon des critères d'efficacité sur les moustiques, de toxicité, d'écotoxicité et de contamination de l'environnement (32 substances au potentiel intéressant au total, à confronter aux données du WHOPES, le plan d'évaluation des pesticides de l'OMS qui vise à coordonner l'évaluation des biocides).

Enfin, des bactéries, *Bacillus thuringiensis israelensis* (Bti) et *Bacillus sphaericus* (Bs), sont très largement utilisées en lutte antivectorielle en France et dans le monde comme larvicides. Le cristal protéique formé lors de la sporulation de la bactérie est toxique pour l'insecte. Après ingestion par la larve, les cristaux, dans le pH basique de l'intestin du moustique, libèrent des protoxines activées par les enzymes digestives qui aboutissent à une destruction des cellules épithéliales intestinales de la larve. Les larves meurent 24 à 48 heures après l'absorption des cristaux. Les services de lutte antivectorielle en Amérique du Nord et en Europe utilisent ainsi fréquemment le Bti contre les populations nuisantes ou vectrices de moustiques *Aedes*. L'efficacité et la persistance d'activité (rémanence) du Bti dépendent de la profondeur des gîtes larvaires, de la nature et de la densité du couvert végétal, de la température et de l'ensoleillement des eaux, de la teneur en matières organiques et, enfin, de la sédimentation plus ou moins rapide de ses principes actifs au fond des gîtes. De surcroît, il est très efficace sur les jeunes stades larvaires, moins

sur les larves de quatrième stade, et pas du tout sur les nymphes du fait que ces dernières ne s'alimentent pas. Son action limitée aux premiers stades larvaires impose une vigilance permanente des opérateurs de lutte antivectorielle pour son utilisation.

Les insecticides sont utilisés pour diminuer l'abondance des moustiques nuisants ou vecteurs ; ils ciblent un ou plusieurs stades de développement de l'insecte, en adaptant l'outil et la stratégie de lutte antivectorielle (nature des molécules, type de formulation, modalités et fréquence de traitement) en fonction de l'espèce cible, de sa bio-écologie et du contexte climatique et environnemental du territoire concerné. Généralement, les traitements des stades immatures sont privilégiés autant que possible, car ils sont localisés dans l'espace et dans le temps, alors que les adultes sont distribués sur des espaces plus larges. Pour d'autres espèces à comportement endophile se reposant à l'intérieur des habitations, tels les vecteurs majeurs du paludisme (*Anopheles gambiae*, *An. funestus*) ou de la dengue (*Ae. aegypti*), des traitements adulticides sélectifs comme les pulvérisations intradomiciliaires ont montré leur efficacité en tant qu'outil de lutte antivectorielle.

L'usage des organophosphorés, utilisés par le passé comme larvicides (téméphos) ou comme adulticides (malathion, fénitrothion), est dorénavant interdit depuis la fin des années 2000 (à titre d'exemple, malathion utilisé en Guyane jusqu'en 2008 ; fénitrothion en Méditerranée jusqu'en 2010). Actuellement, en France, les traitements contre les moustiques utilisent essentiellement une substance active d'origine biologique : le Bti (*Bacillus thuringiensis israelensis*), qui cible les larves de moustiques, et la deltaméthrine (pyréthrinoïdes), qui cible les moustiques adultes[15]. Les campagnes de destruction des gîtes larvaires en porte-à-porte impliquant une mobilisation communautaire forte peuvent être très efficaces, notamment pour lutter contre *Aedes aegypti* et *Ae. albopictus*, vecteurs de la dengue, du chikungunya et du Zika. L'efficacité des adulticides appliqués par pulvérisations

15. Consulter le rapport de l'Anses « Recherche d'insecticides potentiellement utilisables en lutte antivectorielle » (2021) sur les pratiques d'usage des insecticides en métropole et dans les territoires ultramarins. https://www.anses.fr/fr/system/files/BIOC2009sa0338Ra.pdf

intra-domiciliaires à effet rémanent et par nébulisation à froid ultra-bas volume (UBV) contre *Ae. aegypti* a été démontrée à plusieurs reprises : diminution des densités de moustiques, diminution de transmission de la dengue. Or l'utilisation prolongée d'un seul insecticide, comme ce qui est proposé actuellement avec l'usage massif de la deltaméthrine, sans alternance avec d'autres substances actives, a conduit à la sélection de résistance à cet insecticide chez les moustiques, et tout particulièrement dans les départements ultramarins des Caraïbes. Par le passé déjà, l'usage massif des organochlorés dans les années 1950 et 1960 avait conduit au recensement d'espèces de moustiques résistantes au DDT et à la dieldrine. En 1963, pas moins de 32 espèces d'Anophelinae avaient développé des résistances à ces insecticides, dont des espèces du complexe *Anopheles gambiae*, les principaux vecteurs du paludisme en Afrique. Dès 2000, la résistance aux pyréthrinoïdes est apparue chez *An. gambiae* en Afrique de l'Ouest, quelques années seulement après le déploiement des moustiquaires imprégnées de pyréthrinoïdes comme outil de lutte antivectorielle contre le paludisme. Cette résistance a été favorisée dans les régions cotonnières par l'utilisation de ces mêmes insecticides pyréthrinoïdes contre les ravageurs du coton.

Expansion de la résistance aux insecticides

Une grande variété de composés chimiques a été développée et utilisée pour traiter les stades larvaires et adultes des espèces de moustiques vecteurs et nuisants. La pression élevée des traitements de terrain utilisés pour la lutte antivectorielle, mais aussi pour d'autres usages domestiques et agricoles des mêmes composés chimiques, a exposé les moustiques à des doses létales et sublétales de biocides appartenant à différentes familles d'insecticides. La forte pression d'insecticides sur le terrain au cours des dernières décennies a entraîné des changements génétiques, physiologiques et comportementaux dans les populations de moustiques exposées, répondant à une adaptation évolutive et aboutissant à la sélection de phénotypes de résistance. Élaborer des programmes de lutte sans connaître auparavant les niveaux de résistance des moustiques aux insecticides et les mécanismes mis en œuvre qui contribuent à ces résistances risque de nos jours à conduire à des échecs opérationnels.

Comprendre les interactions entre les activités anthropiques, les capacités évolutives des moustiques et la situation épidémiologique des maladies vectorielles reste essentiel pour la gestion de la résistance aux insecticides. Depuis la publication de la première citation décrivant les phénomènes de résistance aux insecticides chez les moustiques dans les années 1950, la communauté scientifique mondiale a approfondi l'identification et la compréhension des différents mécanismes qui conduisent au développement de ces résistances. Les progrès technologiques des méthodes de séquençage de l'ADN ont permis d'étudier la base génétique de l'adaptation de certaines espèces de moustiques, comme avec les *Anopheles* vecteurs du paludisme en Afrique.

Mécanismes de résistance

La résistance aux insecticides repose sur une adaptation génétique et par conséquent héritable, physiologique ou comportementale du moustique qui fait diminuer la sensibilité des individus à un ou plusieurs produits insecticides. Les moustiques ont développé quatre mécanismes de résistance aux insecticides qui reposent sur les adaptations suivantes (figure 13).

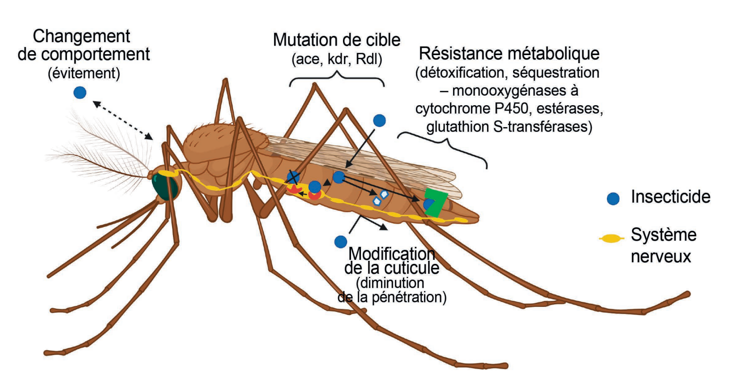


Figure 13. Mécanismes principaux associés à la résistance aux insecticides chez les moustiques (d'après Anses, 2021[16]).

16. https://www.anses.fr/fr/system/files/BIOCIDES2020SA0029Ra.pdf

Mutations de la cible. L'apparition de mutations ponctuelles peut induire une modification de la protéine cible responsable de la liaison avec le produit insecticide et en altérer l'affinité ou l'accessibilité. Les insecticides de synthèse ciblent principalement les protéines du système nerveux du moustique, parmi lesquelles on trouve :
– les récepteurs GABA, codés par le gène *Rdl*, une modification de ce gène conférant une résistance croisée organochlorés-dieldrine/fipronil ;
– les canaux sodium voltage-dépendants : gène *VGSC*, mutation *kdr*, pour *knockdown resistance*, conférant une résistance croisée aux pyréthrinoïdes et au DDT et retrouvée chez une dizaine d'espèces de moustiques ;
– l'acétylcholinestérase : gène *ace-1*, la mutation acétylcholinestérase insensible (*ace-1*^{R}) étant responsable d'une résistance aux organophosphorés et aux carbamates chez au moins 7 espèces différentes de moustiques ;
– les récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine (gène *nAchR*) ;
– les protéines de la cuticule, et plus particulièrement la chitine synthase (tableau 3).

Tableau 3. Principales mutations ponctuelles des gènes cibles qui induisent une résistance aux insecticides chez les principales espèces de moustiques vecteurs (source : Anses, 2021[17]).

Espèce	*Rdl*	*Kdr*	*ace-1*	Chitine synthase
Aedes spp.	A302S/G	V410L, S989P, V1016G/I, F1534C/S	–	–
Culex spp.	A302S/G	L1014F	G119S, F290V, F331W	I1043M, I1043L, I1043F
Anopheles spp.	A302S/G	L1014F/S	G119S	–

À noter que la mutation *ace1*^{R} n'a pas encore été décrite chez *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus*, chez qui deux mutations successives seraient nécessaires pour passer d'une glycine à une sérine en position 119, réduisant ainsi sa probabilité de survenue.

17. https://www.anses.fr/fr/system/files/BIOCIDES2020SA0029Ra.pdf

Les gènes codant pour chacune de ces cibles sont très conservés chez les arthropodes, et présentent donc une séquence ADN identique ou très proche, ce qui a facilité l'apparition indépendante des mêmes mutations dans différents taxons d'arthropodes et les a conduits à un phénomène d'évolution convergente. Le plus souvent, la résistance à un insecticide est produite par un nombre restreint de mutations sur un gène spécifique, car la plupart des gènes cibles des insecticides sont des gènes vitaux. Cependant, l'apparition de plusieurs mutations dans le même gène cible est possible et peut moduler le degré ou le niveau de résistance de l'individu.

Les allèles de résistance sont généralement présents au sein des populations de vecteurs avant les traitements insecticides, à de très basses fréquences. Les traitements insecticides vont éliminer les moustiques non porteurs de mutations, faisant mécaniquement et progressivement augmenter la fréquence des allèles de résistance dans la population de moustiques, pouvant à terme induire des échecs plus ou moins prononcés des opérations de lutte antivectorielle.

Il a été démontré que les mutations ponctuelles affectant la protéine cible de liaison aux insecticides peuvent réduire la *fitness*, ou capacité reproductive du moustique, par le biais d'une altération partielle de la fonction normale de la protéine, même si cette mutation confère une forte résistance à l'insecticide. C'est le cas de la mutation du gène *ace-1* (*ace-1*^{R}), qui réduit l'activité de l'acétylcholinestérase. Cette enzyme participe aux synapses cholinergiques du système nerveux central des invertébrés et des vertébrés par l'hydrolyse du neurotransmetteur acétylcholine. Le gène *ace-1* est la cible des insecticides de la famille des organophosphorés et des carbamates, insecticides qui entrent en compétition avec l'acétylcholine, altérant la physiologie et le comportement du moustique. Afin de contrebalancer la perte de *fitness* associée à une mutation sur *ace-1* chez les moustiques traités aux organophosphorés, il a été observé que les populations de moustiques vecteurs tels que *Cx. pipiens* et *An. gambiae* ont développé une duplication du gène *ace-1* incorporant à la fois une copie sensible (*ace-1*) et une copie résistante (*ace-1*^{R}) du gène. Cette duplication confère un compromis en matière de

fitness, car elle réduit le coût de l'allèle muté *ace-1*^{R}, mais également le niveau de résistance. Des moustiques super-résistants, suite à une double mutation intéressant les gènes *ace-1* et *VGSC* (*ace-1*^{R} + *kdr*), ne sont pourtant pas doublement handicapés : ils résistent à un large éventail d'insecticides (organophosphorés /carbamates et pyréthrinoïdes/DDT) et présentent par ailleurs une meilleure *fitness* que les moustiques simples mutants *ace-1*^{R}.

Certaines de ces mutations ont la capacité de persister dans les populations naturelles de moustiques, même après l'arrêt de l'utilisation sur le terrain de la famille d'insecticides ayant favorisé cette adaptation, soit parce que le coût sur la *fitness* du moustique associée au maintien de la mutation est faible, soit parce que la molécule est toujours utilisée à d'autres fins que la lutte antivectorielle (comme la lutte contre les ravageurs agricoles), soit que d'autres molécules appartenant à une famille d'insecticides différente ciblent la même protéine et maintiennent donc une sélection de la mutation conférant une résistance. Les répercussions de ces mutations sur les stratégies de lutte antivectorielle sont importantes : presque tous les moustiques sont aujourd'hui résistants à la dieldrine, par mutation du gène *Rdl*, et la résistance croisée dieldrine-fipronil qu'elle confère a signé l'arrêt de mort du fipronil avant même qu'il ne soit utilisé en santé publique.

Détoxification enzymatique. La détoxification enzymatique, ou résistance métabolique, repose sur des mécanismes assurant la dégradation de l'insecticide pour générer des métabolites secondaires qui sont généralement moins toxiques pour le moustique et restent plus faciles à éliminer. Ce type de résistance fait intervenir trois grandes familles de gènes de détoxification, les monooxygénases à cytochrome P450 (P450), les estérases et les glutathion S-transférases (GST). La résistance est induite par des modifications de repliement de l'enzyme ou par des niveaux accrus de production des protéines et des activités enzymatiques, associés à des mécanismes de surrégulation transcriptionnelle ou de duplications ou d'amplifications des gènes impliqués. La détoxification enzymatique est un mécanisme ancien de résistance né du besoin des insectes de neutraliser certains métabolites de défense synthétisés par les plantes et toxiques pour les insectes.

Modification de la cuticule. La résistance cuticulaire repose sur la modification de la structure de la cuticule afin de réduire ou de bloquer l'incorporation du produit biocide vers l'intérieur du moustique et d'éviter son action toxique au niveau de sa cible. Bien que faiblement documentée chez les moustiques, la résistance de la cuticule est apparemment causée par deux mécanismes : l'épaississement de la cuticule et la modification de sa composition, notamment par un changement de la proportion de la chitine et des protéases.

Des mécanismes génétiques ont été identifiés, et des phénotypes de moustiques résistants aux insecticides ont été associés à la surexpression de gènes impliqués dans la production de protéines et de transporteurs de la structure cuticulaire, ainsi que d'enzymes responsables de mécanismes de détoxification/oxydation et pouvant participer à la synthèse de la cuticule.

Changement de comportement. La résistance comportementale repose sur une modification du comportement du moustique à la suite de laquelle les individus résistants acquièrent la capacité d'éviter le contact avec l'insecticide comme s'il s'agissait d'un phénomène de répulsion, ce qui leur permet d'augmenter leur survie. Un cas représentatif de ce type de résistance comportementale est celui de certains vecteurs du paludisme en Afrique, comme *Anopheles gambiae* ou *An. funestus*, pour lesquels une modification de l'activité de piqûre a été documentée après l'utilisation généralisée des moustiquaires imprégnées. Ces vecteurs recherchent les hôtes plus tôt, avant le crépuscule ou à l'aube, évitant les périodes nocturnes où l'hôte humain est protégé sur son couchage par la moustiquaire imprégnée, et ont déplacé leur recherche d'hôte à l'extérieur des habitations, un phénomène connu sous le nom d'exophilie (ou exophagie), au détriment de la recherche active des hôtes à l'intérieur des maisons (endophilie ou endophagie). Bien qu'il soit possible d'identifier ces changements de comportement, il est encore difficile d'en estimer l'impact sur les méthodes et les produits biocides utilisés pour contrôler les populations de moustiques vecteurs. De plus, il est encore difficile de démontrer le caractère héréditaire de la résistance comportementale chez les moustiques, car il est complexe de distinguer le résultat d'une sélection héréditaire

spécifique conduisant à une modification du comportement, d'un changement de comportement résultant d'une réponse directe à l'insecticide.

État des lieux de résistances aux insecticides pour les territoires français

Afin d'adapter les méthodes de lutte antivectorielle au niveau de résistance des populations de moustiques ciblées, l'évaluation et le suivi de leur résistance aux insecticides sont indispensables. Ils reposent sur des tests à la fois biologiques (tests de résistance à différentes molécules actives et à différentes doses d'insecticide), génétiques (identification de gènes mutés) et biochimiques (augmentation des activités enzymatiques glutathion S-transférases GST, monooxygénases à cytochrome P450, estérases).

Les niveaux de résistance des moustiques adultes aux insecticides sont généralement déterminés par le test en tubes de l'OMS. Ce test biologique de référence dans le domaine consiste à exposer de jeunes femelles non gorgées à la matière active insecticide pendant 1 heure, à l'aide de papiers imprégnés à une dose correspondant à deux fois la dose létale 100 % (dose la plus faible provoquant la mort de 100 % des individus sensibles) et par enregistrement des mortalités sous 24 heures.

Le test larvaire, ou test en gobelets de l'OMS, permet d'évaluer les niveaux de résistance de larves L3-L4 de moustiques à une matière active insecticide en solution pendant 24 heures, soit à une dose correspondant à deux fois la dose létale 100 %, soit à une série de concentrations croissantes.

La comparaison des résultats avec ceux obtenus sur une souche sensible de référence permet de contrôler l'efficacité de la substance active et d'estimer des ratios de résistance 50 (RR50, rapport entre les doses tuant 50 % de la population testée et de la souche sensible de référence).

France métropolitaine et Corse

La première détection du moustique tigre (*Aedes albopictus*) en France métropolitaine date de 1999 dans l'Orne, en Normandie, avec la détection de quelques larves dans un stock de pneus

usagés d'une importante entreprise de recyclage de pneus. Suite à cette détection, une stratégie de surveillance et de lutte contre l'introduction et la dissémination de cette espèce a été mise en place et a permis de détecter son implantation en 2004 à Menton (Alpes-Maritimes). Une augmentation des traitements insecticides utilisant la deltaméthrine a eu lieu à partir de 2006 pour lutter contre *Ae. albopictus.* Dans ce contexte, l'EID Méditerranée a réalisé un suivi de la résistance aux insecticides entre 2016 et 2019 afin d'évaluer l'émergence de résistances aux produits utilisés, le larvicide Vectobac® 12AS (Bti) et la deltaméthrine comme adulticide. Des bio-essais réalisés sur des stades larvaires L3 issus des différents départements de la zone métropolitaine colonisée suggèrent que les populations d'*Ae. albopictus* sont sensibles au Bti. De même, les essais sur les adultes suggèrent une absence de résistance généralisée d'*Ae. albopictus* à la deltaméthrine, même si une légère baisse de sensibilité de certaines populations à cette molécule a été détectée entre 2016 et 2019 (données détaillées dans le rapport d'expertise de l'Anses « Résistance des moustiques vecteurs aux insecticides », 2021).

En France métropolitaine, la surveillance de la résistance aux insecticides pour les espèces du genre *Culex* n'a pas été effectuée récemment. Le Bti s'utilise comme larvicide depuis 2008, et la deltaméthrine (famille des pyréthrinoïdes) reste l'adulticide autorisé à utiliser en cas de détection de circulation d'arbovirus. Toutefois, on ne dispose pas de données sur l'état de la résistance de *Culex pipiens* aux pyréthrinoïdes. Les adulticides de la famille des organophosphorés ont été utilisés depuis les années 1960 en métropole, en particulier sur le pourtour méditerranéen, pour le contrôle des moustiques nuisants et jusqu'en 2007, date à laquelle ces produits ont été interdits. Une étude réalisée de 1986 à 2012 sur les populations de *Cx. pipiens* montre une diminution rapide de la résistance aux organophosphorés grâce au suivi de trois loci de résistance fortement liés au gène *ace-1*, avec une fréquence proche de zéro pour deux des loci et une stabilisation à une fréquence de 30-35 % pour le troisième, en 2012, cinq ans après l'arrêt de l'utilisation des organophosphorés.

En Corse, bien que le suivi des opérations de lutte antivectorielle semble indiquer une baisse de l'efficacité des traitements, suggérant une baisse possible de la sensibilité d'*Ae. albopictus*, les tests réalisés entre 2010 et 2019 ont confirmé la sensibilité des larves de cette espèce au Bti, et des stades adultes à la deltaméthrine.

Territoires ultramarins

Martinique. Depuis 1990, la surveillance de la résistance aux insecticides des populations de vecteurs les plus importants, *Culex quinquefasciatus* et *Aedes aegypti*, s'effectue selon les techniques recommandées par l'OMS.

Les dernières données publiées en 2012 pour les stades adultes d'*Ae. aegypti* suggèrent la présence d'une résistance modérée à la deltaméthrine dans une étude portant sur 9 populations de l'île (3,7 < RR50 < 6,7). Les bio-essais avec des stades larvaires ont révélé des ratios de résistance élevés contre le téméphos (famille des organophosphorés), avec des valeurs RR50 comprises entre 12 et 36. En revanche, les larves se sont révélées sensibles au Bti.

Des études génomiques ont par ailleurs montré la présence de plusieurs mutations de loci associées à des phénomènes de résistance. La mutation *kdr* V1016I, associée à la résistance à la deltaméthrine, présente une prévalence élevée dans les populations d'*Ae. aegypti* (> 87 %). Une surexpression des enzymes de détoxification (GST, P450 et carboxylestérases) a également été détectée, pouvant être à l'origine d'une résistance aux insecticides, principalement aux familles des pyréthrinoïdes et des organophosphorés. Six des neuf populations étudiées présentent aussi une mutation associée au récepteur de la toxine Cry11, associée à la résistance des larves au Bti.

Les dernières données publiées sur la résistance de *Cx. quinquefasciatus* datent de 1999. Une étude menée sur 23 sites montre que cette espèce présentait une forte résistance aux organophosphorés téméphos (8,1 < RR50 < 42,1) et chlorpyrifos (8,6 < RR50 < 122,9) par rapport à la souche sensible de référence SLAB. Toutes les populations étaient résistantes à la perméthrine, et une résistance au propoxur (famille des carbamates) était présente chez les larves de toutes les populations étudiées.

Guadeloupe. L'évaluation de la résistance aux insecticides chez *Ae. aegypti* et *Cx. quinquefasciatus* a été effectuée sporadiquement en Guadeloupe. Les études les plus récentes réalisées sur les populations d'*Ae. aegypti* en Guadeloupe et à Saint-Martin, en 2014-2015, montrent une résistance significative des formes adultes à la deltaméthrine (8 < RR50 < 28) dans 6 populations de cette espèce. De même, les essais biologiques au stade larvaire avec les organophosphorés révèlent une résistance forte au téméphos (8,9 < RR50 < 33,1) ainsi qu'une sensibilité réduite au malathion (1,7 < RR50 < 4,4). Des mutations affectant le canal sodium voltage-dépendant (*kdr* V1061I et F1534C), associées à la résistance à la deltaméthrine, ont été observées avec une forte prévalence (> 85 %). D'autres marqueurs impliqués dans les mécanismes de résistance métabolique ont été mis en évidence, comme des mutations dans la famille des glutathion S-transférases (GSTE2), des cytochromes P450 (CYP6BB2, CYP6M11, CYP9J23) et des carboxylestérases (CCEAE3A).

La résistance des populations de *Cx. quinquefasciatus* a été évaluée en 2016, et les tests biologiques ont révélé une résistance à la deltaméthrine (20 < RR50 < 29) et au malathion (5 < RR50 < 10), tandis que la résistance au téméphos était absente. Les marqueurs génétiques identifiés étaient des mutations du gène du canal sodium (*kdr* L1014F) et du gène *ace-1* (S119), associées à la résistance aux organophosphorés.

Guyane. En Guyane, une surveillance annuelle est réalisée et a permis d'identifier depuis plusieurs années l'apparition chez les populations locales d'*Ae. aegypti* de résistances à plusieurs classes d'insecticides. Les dernières données disponibles issues de tests biologiques réalisés avec des insecticides de la famille des pyréthrinoïdes sur *Ae. aegypti* au stade adulte montrent un taux élevé de résistance à la deltaméthrine avec un RR50 > 700. Cette espèce s'est également révélée résistante à l'alpha-cyperméthrine par bio-essai d'exposition à la dose diagnostique recommandée (0,05 %), avec des populations qui ont montré une mortalité comprise entre 0 et 5 %. Des tests d'exposition aux carbamates, utilisant la dose diagnostique recommandée pour les *Anopheles* (0,1 %), ont suggéré une résistance initiale au bendiocarbe (91-96 % de mortalité) et une résistance au propoxur avec une

mortalité allant de 13 à 76 % selon la population testée. L'espèce *Ae. aegypti* a également montré une résistance aux organophosphorés (malathion, fénitrothion). La dose diagnostique de 0,5 % de fénitrothion a ainsi déclenché une mortalité variable allant de 45 % à 100 % parmi les populations évaluées. Des marqueurs génétiques associés à la résistance aux insecticides ont été identifiés tels que les mutations des canaux sodium voltage-dépendants (*kdr* I1016 et F1534), liées à la résistance à la deltaméthrine. Plusieurs marqueurs génomiques ou transcriptomiques d'une résistance métabolique ont été identifiés dans la famille des cytochromes P450 (CYP6BB2, CYP6M11, CYP9J28) et des carboxylestérases (CCEAE3A).

La sensibilité des stades larvaires d'*Ae. aegypti* au Bti a été confirmée par des bio-essais d'exposition à une dose diagnostique de Bti (1,2 mg/l) et par des tests dose-réponse (RR50 < 1). Moins de données sont disponibles pour *Cx. quinquefasciatus*, mais des bio-essais d'exposition à la deltaméthrine à une dose diagnostique de 0,025 % suggèrent que cette espèce est résistante à la deltaméthrine (mortalité de 1 à 9 %).

La résistance de certaines populations d'*Anopheles darlingi* est surveillée depuis 2014 en raison de son intérêt comme vecteur du paludisme. Des bio-essais ont été effectués sur stade adulte en utilisant la méthode en bouteilles du CDC. Les deux premières années (2014-2015), un début de résistance à la deltaméthrine, à la perméthrine et à l'alpha-cyperméthrine a été détecté et est resté stable dans les tests effectués en 2018. Cette espèce reste sensible au malathion.

Mayotte. Des bio-essais effectués sur les stades adultes de *Cx. quinquefasciatus*, *Ae. aegypti*, *Ae. albopictus* et *An. gambiae* à l'aide du protocole d'exposition en tube de l'OMS ont montré que *Cx. quinquefasciatus* était l'espèce présentant les valeurs de résistance les plus élevées pour le téméphos et la deltaméthrine, avec 10 % de mortalité après une exposition de 24 heures, tandis que les autres espèces présentaient des pourcentages de mortalité compris entre 97 et 100 % et demeuraient donc sensibles. Les mécanismes impliqués dans la résistance de *Cx. quinquefasciatus* à la deltaméthrine sont une mutation du gène *kdr*

(mutation L1014F), qui est fixée dans toutes les populations de l'île, quand une mutation du gène *ace-1* et une surexpression des estérases sont responsables de la résistance au téméphos. D'autres mutations conférant une résistance à la dieldrine (gène *Rdl*) et une activité accrue des glutathion S-transférases ont été identifiées chez cette espèce. La forte résistance à la deltaméthrine montrée par *Cx. quinquefasciatus* est probablement due aux activités de lutte antivectorielle sur l'île et compromet l'utilisation de cet insecticide pour contrôler ce vecteur.

La Réunion. Des tests biologiques sur des stades larvaires de *Cx. quinquefasciatus* ont révélé la présence d'une résistance aux organophosphorés, aux pyréthrinoïdes et aux organochlorés. Sur l'île, le téméphos (organophosphoré) a été utilisé jusqu'en 2006, date à laquelle il a été remplacé par la deltaméthrine comme adulticide et par le Bti comme larvicide. Bien que la volonté des autorités ait été de réduire raisonnablement l'utilisation des insecticides, le contexte épidémiologique récent (épidémie de chikungunya en 2005-2006 et de dengue en 2018-2021) et la pression des fournisseurs d'insecticides et des entreprises 3D intervenant dans la lutte contre les nuisibles n'ont pas facilité cette démarche. Les allèles de résistance associés aux résistances aux organophosphorés (Ester^2 et *ace-1* G119S) et aux organochlorés (gène *Rdl*) ont été démontrés dans les populations de *Cx. quinquefasciatus* de l'île.

Les premières données sur la résistance à la deltaméthrine chez *Ae. albopictus* ont montré une résistance modérée (RR50 = 8). Des évaluations menées entre 2008 et 2012 ont indiqué que les populations étaient sensibles à la deltaméthrine, au Bti et au téméphos, mais des mutations ont également été trouvées pour l'allèle *Rdl*, responsable de la résistance aux organochlorés. Le suivi périodique effectué par l'agence régionale de santé à partir de 2013 a révélé que la plupart des populations de l'île étaient devenues récemment résistantes à la deltaméthrine, car elles présentaient des taux de survie élevés lors des tests d'exposition. Les bio-essais réalisés pour identifier la résistance aux larvicides, incluant les dernières données de 2020, indiquent que les populations testées de cette espèce restent sensibles au Bti.

Les tests effectués entre 2013 et 2020 sur une population résiduelle d'*Ae. aegypti* localisée dans une ravine de l'ouest de l'île indiquent que cette population reste sensible à la deltaméthrine.

Nouvelle-Calédonie. Les premières résistances aux insecticides ont été mises en évidence dès les années 1970 chez *Ae. aegypti* pour deux organochlorés (dieldrine et lindane), quand ces mêmes populations restaient sensibles aux organophosphorés. Aucune résistance à l'organophosphoré malathion n'a été constatée en 2015 en dehors du secteur de Nouméa, où deux populations d'*Ae. aegypti* ont démontré une baisse de sensibilité vis-à-vis de cet insecticide (mortalités de 95 et 96 %).

Une augmentation de la résistance des moustiques adultes à la deltaméthrine a été observée en 2015, sur des populations d'*Ae. aegypti* du Grand Nouméa, avec des taux de mortalité variant de 98 % à 45 %. Des mutations de cible ont été identifiées au sein de ces populations, avec une fréquence faible. Les autres populations d'*Ae. aegypti* testées en Nouvelle-Calédonie (en dehors de Nouméa) restent sensibles à la deltaméthrine.

Polynésie française. Au début des années 1970, les populations du vecteur local *Ae. polynesiensis* de Tahiti étaient sensibles à tous les organochlorés (DDT, dieldrine et lindane) et organophosphorés testés (malathion, fenthion, téméphos, bromophos, chlorpyrifos et fénitrothion).

En 1991 et 1992, la sensibilité des principaux vecteurs de Polynésie française (*Ae. aegypti, Ae. polynesiensis* et *Cx. quinquefasciatus)* a été évaluée pour six organophosphorés (bromophos, chlorpyrifos, fenthion, fénitrothion, malathion et téméphos), deux pyréthrinoïdes (deltaméthrine et perméthrine) et un carbamate (propoxur). *Ae. aegypti* et *Ae. polynesiensis* se sont montrés sensibles à l'ensemble des insecticides testés, à l'exception de la perméthrine pour *Ae. polynesiensis* (RR50 = 6,7). À l'inverse, une résistance de *Cx. quinquefasciatus* au chlorpyrifos (RR50 = 5,7) et au fénitrothion (RR50 = 5,0) a été détectée, et cette résistance aux organophosphorés est associée à une forte production d'estérases.

Dans son rapport de 2018, l'Institut Louis-Malardé a mis en évidence la résistance à la deltaméthrine chez *Ae. Aegypti*, avec des taux de mortalité allant de 82,2 % (Pirae) à 66,4 % (Punaauia), et chez *Cx. quinquefasciatus* (mortalité inférieure à 90 %), alors qu'une possible émergence de résistance chez *Ae. polynesiensis* devra être explorée (96 % de mortalité).

Devant ce constat de l'augmentation des (multi)résistances aux insecticides chez au moins une espèce de moustique d'intérêt médical sur l'ensemble des territoires français ultramarins, il devient urgent de documenter les niveaux et les mécanismes de résistance de tous les principaux moustiques nuisants et vecteurs de maladies qui ont été répertoriés en France métropolitaine et dans les territoires ultramarins. L'augmentation du nombre d'espèces résistantes est bien plus rapide que la recherche et la disponibilité de nouveaux insecticides.

Impact de la résistance aux insecticides sur la biologie du moustique et sa compétence vectorielle

Il est maintenant admis que la résistance acquise aux insecticides peut modifier la biologie du moustique résistant (voir section « Mécanismes de résistance », p. 130) ou sa compétence vectorielle. L'impact potentiel des mutations de résistance sur l'efficacité de la transmission de l'agent pathogène a été récemment questionné. Chez des moustiques *Cx. quinquefasciatus*, il a été démontré que chez les individus homozygotes pour les allèles de résistance du locus *Ester*^{2} et *ace-1* G119S, la dissémination du virus West Nile après infection orale du moustique était plus efficace, associée à une transmission supérieure par rapport à celle des moustiques témoins sensibles. Les mécanismes sous-jacents sont encore mal compris, et l'impact des adaptations aux insecticides sur la compétence vectorielle pour les arbovirus n'a jusqu'à présent été étudié que pour trois arbovirus, les virus West Nile, Zika et de la dengue, chez des espèces de moustiques distinctes, et avec des résultats divergents.

Évolution des méthodes de lutte chimique

Les stratégies de lutte contre les maladies vectorielles ont été traditionnellement centrées sur les stratégies de prévention des piqûres de moustiques, notamment les répulsifs et les

moustiquaires de lit, ainsi que sur l'élimination des populations de moustiques, généralement à l'aide d'insecticides de synthèse. Malgré les ressources allouées au soutien de ces stratégies par le biais de programmes de contrôle, l'incidence des maladies transmises par les moustiques reste élevée, et l'invasion de territoires par de nouvelles espèces est régulièrement rapportée. Dans le même temps, la résistance aux insecticides chez les moustiques augmente au niveau mondial. Ce phénomène d'émergence globalisé de résistance aux insecticides chez les espèces de moustiques vectrices ainsi que la prise de conscience accrue des impacts délétères des insecticides sur la santé humaine, animale et environnementale, ont mis en exergue le besoin de développer de nouvelles approches de lutte chimique, faisant appel à une utilisation plus sélective, à des choix d'insecticides moins toxiques pour l'environnement et à de nouvelles stratégies d'application. Les traitements à l'aide d'insecticides adulticides doivent rester des moyens ponctuels, destinés à éviter la propagation d'une maladie vectorielle autour des foyers de contamination.

Pour une meilleure durabilité de la lutte antivectorielle, la lutte contre les moustiques doit s'appuyer sur l'utilisation alternée ou en mélanges de substances actives ayant des modes d'action différents, éventuellement associée à une rotation dans le temps ou en mosaïques dans l'espace. Cette approche de lutte alternée, largement utilisée en agriculture, a jusqu'à présent été très peu développée en santé publique, hormis dans le cadre de certains programmes comme le programme de lutte contre l'onchocercose en Afrique de l'Ouest ou celui de lutte intégrée contre le paludisme à Mexico.

En alternant deux insecticides au lieu d'un, la résistance n'apparaîtra théoriquement qu'après un nombre de générations doublé. La stratégie d'association de deux insecticides (répondant à des critères de mode d'action et de métabolisation différents) permet théoriquement d'éviter toute sélection de résistance, à la condition qu'aucun individu ne soit dès le départ porteur de deux mutations différentes conférant la résistance aux deux composés. Cette stratégie ne fonctionnera pas dans le cas où une résistance, même partielle, a déjà été sélectionnée à l'un des deux composés.

Par ailleurs, plusieurs mélanges d'insecticides utilisés en conditions expérimentales sur des souches de laboratoire ont démontré des interactions synergiques, comme les mélanges pyréthrinoïdes et carbamates ou organophosphorés, ou le mélange des larvicides spinosad et pyriproxifène. Ces actions synergiques pourraient être mises à profit pour contourner les mécanismes de résistance. Ce dernier mélange spinosad-pyriproxifène a fait l'objet d'une évaluation sur le terrain en Martinique, dans la commune du Vauclin, pour traiter les gîtes naturels et anthropiques à *Ae. aegypti* et est resté efficace, réduisant fortement l'émergence de moustiques adultes pendant 4,5 mois, soit une rémanence d'efficacité plus importante que celle des deux insecticides pris séparément.

Il reste encore beaucoup à apprendre sur les nouvelles stratégies de lutte chimique, et il faut bien garder en tête que les solutions qui seront identifiées demain en lutte antivectorielle mettront des années à entrer en application.

LUTTE BIOLOGIQUE ET GÉNÉTIQUE

Ces dernières années, un changement de paradigme a conduit une partie de la communauté scientifique à travailler pour le développement de nouveaux outils et de stratégies innovantes pour le contrôle vectoriel. Ces nouvelles approches ont été alimentées, d'une part, par l'amélioration de la compréhension des interactions entre les moustiques et les agents pathogènes transmis et des phases de développement du vecteur, et d'autre part, par des améliorations technologiques et le développement de nouvelles techniques d'édition du génome chez les principales espèces de moustiques vectrices. Ces méthodes innovantes de lutte antivectorielle permettent à terme d'envisager de perturber le cycle de vie du moustique, sa survie ou sa reproduction, ainsi que de réduire ou de bloquer sa capacité à transmettre des agents pathogènes.

Prédateurs et pathogènes naturels de moustiques

Théoriquement, les espèces animales prédatrices des moustiques peuvent entraîner la diminution des populations de moustiques dans la nature. Cependant, peu de programmes de contrôle biologique

ont apporté des preuves scientifiques suffisantes encourageant l'utilisation d'espèces prédatrices. Comme certaines de ces espèces peuvent être exotiques, une analyse critique comparant la plus-value du contrôle des maladies au risque associé à l'utilisation d'espèces exotiques est nécessaire avant leur utilisation dans l'environnement.

Les stratégies de lutte biologique basées sur les champignons entomopathogènes ont suscité de l'intérêt ces dernières années, car elles se sont avérées des méthodes sélectives et respectueuses de l'environnement. Les champignons entomopathogènes peuvent tuer les insectes de manière très efficace, leur spécificité d'espèce limitant les conséquences écologiques potentielles. De nombreux travaux de recherche ont montré le potentiel des espèces *Beauveria bassiana* et *Metarhizium anisopliae* dans la lutte contre les moustiques. Ces champignons peuvent tuer les moustiques de différentes espèces aux stades larvaires et adultes. Les principaux inconvénients de ces champignons sont leur sensibilité aux facteurs environnementaux (température, humidité, etc.), leur durée de développement longue et la forte dose nécessaire pour tuer les moustiques.

Pour les moustiques vivant dans des collections d'eau permanentes et limitées en nombre, le recours à des poissons larvivores comme *Poecilia reticulata*, *Aphanius dispar* ou *Gambusia affinis* peut être envisagé. Ces poissons sont très dépendants des milieux et des conditions dans lesquels ils vivent et ne peuvent avoir de rôle important de prédation que dans les plans d'eau permanents ou les canaux (irrigation, drainage) non souillés. Le guppy, *Poecilia reticulata*, originaire d'Amérique du Sud, est particulièrement agressif envers les larves de moustiques, et envahissant ; il a été utilisé dans les programmes de démoustication développés sur les îles de la Réunion et de Mayotte et dans plusieurs régions du monde. Comme les espèces de poissons larvivores se nourrissent souvent d'un large éventail d'organismes dans leur régime alimentaire, des effets non intentionnels sur d'autres espèces d'arthropodes non cibles ont également été signalés. De plus, le recours à des poissons larvivores peut conduire à des adaptations comportementales des moustiques ; les moustiques *Cx. pipiens, Cx. tarsalis* et *Cx. quinquefasciatus*

femelles semblent pondre sélectivement leurs œufs dans des plans d'eau où le poisson n'est pas ou peu présent.

Les copépodes, *Mesocyclops* et *Macrocyclops* principalement, sont des crustacés qui ont été utilisés pour la lutte biologique contre les moustiques *Aedes*, car ils se nourrissent principalement du premier stade larvaire. Sans effet nocif connu sur la santé humaine ou environnementale, la libération de copépodes a montré son efficacité dans la lutte contre les populations de moustiques *Aedes* en Polynésie française et dans la diminution de la transmission de la dengue au Vietnam, en parallèle d'une réduction significative des populations d'*Ae. aegypti* et *d'Ae. albopictus.*

Certains insectes entomophages présentent également des capacités prédatrices tout à fait intéressantes pour la lutte biologique contre les larves de moustiques ; à titre d'exemple, durant les étapes de développement pré-imaginal, la ranatre, *Ranatra parvipes vicina*, une punaise aquatique, peut consommer environ 1 500 larves d'*Ae. aegypti*. Une fois devenue adulte, elle ingèrera de 90 à 95 larves de moustiques par jour.

De nombreux virus entomopathogènes pourraient être utilisés pour lutter contre les moustiques, mais leur recours a été limité par leur faible infectivité ou par des méthodes de production inadaptées aux conditions d'application sur le terrain. Les densovirus des moustiques, petits virus à ADN non enveloppés de la famille des *Parvoviridae*, résistants dans l'environnement et présentant une gamme d'hôtes étroite et des modes de transmission variés, constituent une alternative intéressante et permettraient de cibler les espèces vectrices majeures (*Ae. aegypti, Ae. albopictus, Cx. pipiens, An. gambiae*, etc.). Ils sont hautement pathogènes pour les larves à tous les stades, avec une mortalité plus élevée lorsque l'infection se produit à un stade précoce et lors des phases critiques de la vie des moustiques (nymphose, émergence des adultes). Ils persisteraient dans la nature par transmission horizontale de larve à larve dans les environnements aquatiques sauvages et par transmission verticale de la femelle moustique à sa progéniture.

Pour la plupart de ces prédateurs et agents pathogènes naturels de moustiques, seules des évaluations d'efficacité en conditions

de laboratoire sont actuellement disponibles, et ces outils de lutte biologique ne sont pas opérationnels.

La technique de l'insecte stérile

Les stratégies de contrôle des populations de moustiques visent à bloquer la reproduction des moustiques par stérilisation ou à introduire une modification génétique d'intérêt dans les populations cibles.

La libération massive de mâles manipulés est l'une des principales stratégies utilisées pour contrôler les populations de moustiques. L'une des premières et des plus connues de ces techniques est la technique de l'insecte stérile, basée sur la libération de mâles stérilisés par irradiation aux rayons X. Cette méthode est complétée par des méthodes alternatives telles que :
– la technique de l'insecte stérile renforcée, qui fait répandre du pyriproxyfène, un régulateur de croissance, par les mâles stériles irradiés ;
– la technique de l'insecte incompatible, qui utilise le lâcher de mâles porteurs d'une bactérie symbiotique, *Wolbachia*. Cette bactérie induit une incompatibilité cytoplasmique quand les mâles porteurs s'accouplent avec succès avec les femelles des populations naturelles, aboutissant à des œufs non viables ;
– ou enfin le lâcher de mâles transgéniques porteurs d'un gène létal dominant, ce qui amène la progéniture de ces mâles à mourir au stade larvaire à moins d'être nourrie à la tétracycline (technologie RIDL).

Les stratégies de contrôle des populations de moustique peuvent être classées sur la base de deux critères : le résultat des effets de la technique sur la densité de la population cible et le degré de persistance du caractère génétique dans la population cible sur le terrain. Ainsi, le premier critère permet de différencier les stratégies de suppression et celles de remplacement. Les stratégies de suppression se concentrent sur la réduction du nombre de vecteurs dans la population. Un exemple est celui des techniques basées sur l'utilisation de mâles stériles, comme la technique de l'insecte stérile. Lorsque ceux-ci s'accouplent avec les femelles sauvages, ils ne produiront pas de descendance viable, réduisant

par conséquent la densité de la population. En fonction des ressources allouées, il serait théoriquement possible de supprimer la population cible si un nombre suffisant de mâles est relâché en continu pendant le temps nécessaire et si cette population est isolée. Les stratégies de remplacement, quant à elles, cherchent à introduire dans la population un nouveau caractère considéré comme bénéfique pour l'homme, comme la réduction de la compétence vectorielle dans les populations de l'espèce cible. Dans cet exemple, la transmission héréditaire du nouveau trait génétique induit une réduction de la compétence vectorielle chez chaque individu qui le reçoit.

Le deuxième critère de classification est basé sur le degré de persistance de la modification introduite dans la population cible. Le facteur clé est la dynamique évolutive de la modification sur le terrain une fois les lâchers d'individus génétiquement modifiés ou irradiés terminés. La modification a tendance à diminuer pour disparaître de la population cible dans les stratégies autolimitatives, à moins que l'introduction d'individus modifiés ne soit répétée. Les techniques basées sur l'utilisation de mâles stériles en sont un bon exemple, car l'effet est rapidement perdu si la libération de mâles stériles n'est pas maintenue. Dans les stratégies autosuffisantes, lorsque la modification atteint un certain niveau de prévalence dans la population cible après son introduction, elle est capable de persister et de se propager au sein de la population sans qu'il soit nécessaire de procéder à des lâchers supplémentaires (comme avec l'approche du *gene drive* que nous évoquerons dans la section « Des moustiques génétiquement modifiés », p. 152). C'est la raison pour laquelle elles sont polémiques et considérées comme des stratégies à plus grand risque écologique.

La technique de l'insecte stérile est la première stratégie de modification utilisée chez les insectes et imaginée par Knipling en 1955. Elle repose sur l'irradiation ionisante (X ou gamma) des mâles de l'espèce cible de sorte qu'une fois relâchés sur le terrain, ils transmettent les mutations aléatoires létales de leur lignée germinale aux femelles sauvages avec lesquelles ils s'accouplent et qu'ils inséminent. La technique requiert une production massive de mâles de l'espèce cible et, une fois irradiés, leurs relargages en continu afin d'augmenter autant que

possible la proportion d'accouplements mâle stérile-femelle sauvage pour obtenir une descendance non viable et réduire la densité de la population. Cette technique a été utilisée avec succès dans la campagne d'éradication de la lucilie bouchère, *Cochliomyia hominivorax*, en Amérique du Nord et centrale. La lucilie bouchère est une mouche, parasite obligatoire des mammifères, qui provoque une myiase primaire dans les plaies préexistantes des hôtes mammifères. Dans les années 1960, elle représentait un danger depuis le sud des États-Unis jusqu'en Amérique du Sud, car les larves d'une seule ponte pouvaient tuer de petits mammifères, quand les phénomènes de surinfection des plaies parasitées pouvaient entraîner la mort du bétail adulte. Une campagne internationale de plus de cinquante ans basée sur la technique de l'insecte stérile en Amérique centrale et du Nord, avec l'objectif de protéger le bétail et la faune de la région, a permis la suppression et l'élimination de la lucilie bouchère aux États-Unis, au Mexique, au Belize, au Guatemala, au Honduras, au Salvador, au Nicaragua, au Costa Rica, au nord du canal de Panama et dans certaines îles des Caraïbes. Bien que cette technique ait surtout été employée pour lutter avec grand succès contre divers arthropodes ravageurs des cultures (comme la mouche du melon et la mouche du fruit), elle est désormais utilisée dans la lutte contre les moustiques, principalement contre *Aedes* et *Anopheles* et les maladies qui leur sont associées.

Sur l'île de la Réunion, *Ae. albopictus* est le principal vecteur d'arbovirus dans les zones urbaines et est considéré comme le vecteur principal de l'épidémie de chikungunya en 2005-2006 et de l'épidémie de dengue qui sévit depuis 2018. Le ministère français de la Santé a défini une stratégie de gestion des vecteurs à l'échelle de l'île qui combine des méthodes d'élimination des habitats larvaires, de protection individuelle et d'application de larvicide (Bti). Pour éviter l'émergence de résistances aux insecticides, l'utilisation d'adulticides (deltaméthrine) est limitée aux zones présentant des cas confirmés et ne contribue pas à un contrôle généralisé des populations adultes de moustiques.

L'apparition régulière d'épidémies d'arboviroses à la Réunion remet fréquemment en question l'efficacité des mesures prises et souligne la nécessité de compléter la lutte intégrée contre

les vecteurs par de nouvelles stratégies innovantes telles que la technique de l'insecte stérile pour le contrôle d'*Ae. albopictus.* Profitant d'un intérêt social et politique croissant pour cette stratégie, un effort important a été fait ces dernières années pour évaluer la faisabilité technique de la mise en œuvre d'un programme technique de l'insecte stérile coordonné par l'IRD à la Réunion, en appui aux autres mesures de contrôle des populations d'*Ae. albopictus* présentes sur place. Un plan stratégique a été conçu et structuré en quatre phases, dont deux ont été menées à bien avant 2022.

Une première phase initiale, déjà réalisée, a été menée de 2009 à 2015 pour déterminer la faisabilité scientifique et technique de la technique de l'insecte stérile pour la lutte antivectorielle d'*Ae. albopictus* à la Réunion. Un élément clé était d'approfondir les connaissances sur la biologie, l'écologie et la génétique des populations d'*Ae. albopictus* sur l'île. Une deuxième phase, de 2016 à 2022, s'est concentrée sur la conception de la stratégie d'intervention et la mise en œuvre d'études pilotes sur le terrain sous forme de preuves de concept permettant d'évaluer l'efficacité de la technique à l'aide d'indicateurs entomologiques, environnementaux et socio-économiques. Dans cette phase, l'un des objectifs était de parvenir à surmonter le défi technologique consistant à faire évoluer une colonie de laboratoire vers un élevage de masse et à identifier la bonne dose d'irradiation pour maintenir une bonne compétitivité pour l'accouplement des mâles irradiés face aux mâles sauvages. Mi-2022, près de 300 000 mâles stériles étaient relâchés chaque semaine dans une zone de 20 hectares de la commune de Sainte-Marie. La baisse de fécondité observée a été de 60 à 70 % dans la zone centrale du site d'expérimentation.

Une troisième phase, prévue au-delà de 2022, se concentre sur les essais terrain à grande échelle, avec pour objectif de définir la stratégie à long terme, d'assurer le transfert de la technologie et des moyens, y compris l'infrastructure pour la production en masse de moustiques, leur stérilisation et leur conditionnement jusqu'à leur lâcher sur le terrain et la surveillance ultérieure. Elle sera suivie d'une quatrième phase axée sur l'intégration de la technique de l'insecte stérile dans la politique durable de lutte antivectorielle. En plus de permettre à la France de se doter des

mécanismes institutionnels permettant d'autoriser et d'encadrer ce type d'essais, ce projet a fortement contribué au développement d'une approche générique par phases et à un cortège méthodologique utilisable dans les 42 essais de technique de l'insecte stérile de terrain en cours contre les moustiques *Aedes* à l'échelle planétaire. Il a également permis d'établir un plan de communication aboutissant à une excellente acceptation du projet pilote par la communauté.

Une autre approche dite de « technique de l'insecte stérile renforcée » a été évaluée récemment à la Réunion contre le moustique *Ae. aegypti* dans le cadre du projet de recherche ERC Revolinc. Cette technique de l'insecte stérile renforcée repose sur le principe que les mâles stériles sont imprégnés d'un biocide qu'ils transmettent aux femelles lors de l'accouplement. La femelle déposera alors le biocide dans les gîtes larvaires où elle pondra ses œufs, empêchant le développement des larves qui pourraient s'y trouver. Les essais en serre ont révélé que les mâles stériles, recouverts de pyriproxifène, ont contaminé directement les gîtes larvaires, même en l'absence de femelles, ce qui permet d'espérer un gain d'efficacité encore plus important que prévu par rapport à la technique de l'insecte stérile.

L'essai pilote de technique de l'insecte stérile renforcée a été réalisé dans une ravine isolée de Saint-Joseph sur une surface de 10 hectares. Au total, 60 000 moustiques mâles stériles, traités au pyriproxyfène, ont été relâchés par drone ou « au sol » de mars à juillet 2021. Les lâchers ont eu lieu en moyenne toutes les deux semaines, à une densité de 666 mâles stériles par hectare et par lâcher. Tous les mâles stériles ont été produits par l'IPCL en Autriche à partir d'une souche locale d'*Ae. aegypti*, et seuls les colis acheminés en 3 ou 4 jours maximum ont pu être utilisés, afin d'éviter une réduction trop forte de la qualité des mâles stériles. Un impact important de ces lâchers a été observé sur les densités d'*Ae. aegypti* dans le site d'intervention : la réduction de cette population a atteint 88 % en fin d'essai en juillet 2021. Les densités d'*Ae. albopictus* ont été également réduites significativement, mais dans une moindre mesure. Aucun impact négatif sur l'environnement n'a été enregistré, conformément aux prédictions de l'analyse du risque d'utilisation du pyriproxyfène à très faible dose.

Cependant, la courte durée de l'essai, l'absence de suivi ultérieur, l'externalisation de la production et le ciblage d'*Ae. aegypti* sont des limites évidentes de cette étude qui mériterait d'etre répétée contre le vecteur de la dengue à la Réunion : *Ae. albopictus.*

De plus, un système de lâcher par drone de moustiques mâles stériles d'*Ae. albopictus* a été validé dans le cadre du projet ERC PoC Mosquarel de juin à août 2022 sur la commune de Prades-le-Lez, à côté de Montpellier. Ces résultats récents valident les lâchers aériens de moustiques mâles stériles par drone en zone urbaine.

En général, plusieurs contraintes ralentissent le déploiement de la technique de l'insecte stérile à grande échelle contre les moustiques : les coûts associés à l'élevage et au lâcher d'un grand nombre de moustiques pour commencer, une réduction possible de la *fitness* et de la compétitivité des mâles après irradiation, et un sexage laborieux des moustiques, mais des progrès très sensibles ont été observés récemment.

Des moustiques génétiquement modifiés

Les stratégies de contrôle génétique utilisent l'accouplement entre un individu modifié génétiquement et un individu sauvage afin d'introduire un nouveau trait génétique dans la population cible sauvage. Ces modifications génétiques visent, entre autres, à diminuer ou à bloquer la capacité de l'espèce vectrice à transmettre un pathogène, à introduire un trait létal pour l'individu ou à interférer avec le cycle de reproduction du moustique afin de réduire, voire de supprimer la population de l'espèce cible. Les stratégies de contrôle génétique ne sont actuellement utilisées que dans un contexte d'insularité ou d'isolement suffisant de la population de moustiques ciblée.

La transgenèse, c'est-à-dire le fait d'incorporer un ou plusieurs gènes dans le génome du moustique et de produire des moustiques génétiquement modifiés, a été pendant longtemps restreinte à un nombre limité de laboratoires expérimentés, la conception de tels moustiques étant techniquement difficile (utilisation de transposons, etc.). L'approche innovante du *gene drive*, forçage génétique ou guidage génétique en français, est une technique de génie génétique apparue au début du XXI[e] siècle

qui utilise conjointement les ciseaux moléculaires CRISPR (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats*, ou courtes répétitions palindromiques groupées et régulièrement espacées)/Cas9 et de petits ARN guides. Le système d'endonucléase CRISPR/Cas9 permet de couper une séquence spécifique, de favoriser l'héritage d'une version mutée d'un gène, apportée par l'ARN guide, et d'augmenter sa prévalence dans une population (figure 14). Cette technique consiste à injecter des embryons fraîchement pondus avec un ARN guide synthétisé *in vitro* et l'ARN messager ou la protéine Cas9 ou un plasmide codant l'ARN guide et la protéine Cas9. L'apparition récente du *gene drive* permet d'envisager de nouvelles stratégies autosuffisantes de lutte génétique contre les moustiques basées sur la diffusion de gènes d'intérêt dans la population cible à un rythme beaucoup plus rapide que celui prévu par la génétique classique ou mendélienne. Elles peuvent potentiellement nous permettre de surmonter les désavantages évolutifs de certains traits d'intérêt et de les réintroduire dans les populations sauvages, ou de supprimer complètement les populations d'espèces cibles. Des maladies vectorielles pourraient être théoriquement complètement éliminées si une proportion suffisamment élevée de vecteurs devenait non compétente pour les agents pathogènes concernés, ou si le nombre d'insectes était ramené en dessous du seuil requis pour maintenir la transmission de la maladie. Des moustiques *Anopheles stephensi* exprimant des effecteurs antiparasitaires contre *Plasmodium falciparum* ont ainsi été développés en 2015 avec succès.

Provoquer un déséquilibre majeur du sex-ratio mâle-femelle est également un outil puissant pour éliminer les populations d'agents pathogènes transmis par les moustiques, et la présence d'un tel déséquilibre, naturel, chez des moustiques *Aedes* et *Culex* a suscité un intérêt croissant pour cette approche. Dès 2003, une stratégie utilisant un chromosome Y modifié de manière à porter une endonucléase qui coupe sélectivement de multiples sites présents exclusivement dans le chromosome X au cours de la méiose chez les moustiques *Anopheles* mâles a été développée, de sorte que seuls les spermatozoïdes porteurs d'un chromosome Y soient capables de fertiliser les ovules. Cette stratégie a été

appliquée dans la lutte contre *An. gambiae*, avec l'utilisation de l'endonucléase I-PpoI, et s'est soldée par une fréquence de plus de 95 % de mâles dans la progéniture obtenue. Une autre stratégie prometteuse cible le gène *doublesex* chez *An. gambiae*, un gène qui contrôle la différenciation sexuelle chez les moustiques et provoque chez les femelles un phénotype intersexe qui les rend complètement stériles. Des études expérimentales en laboratoire ont démontré que les populations sauvages s'effondrent dans les 7 à 11 générations qui suivent l'introduction de moustiques doublesex.

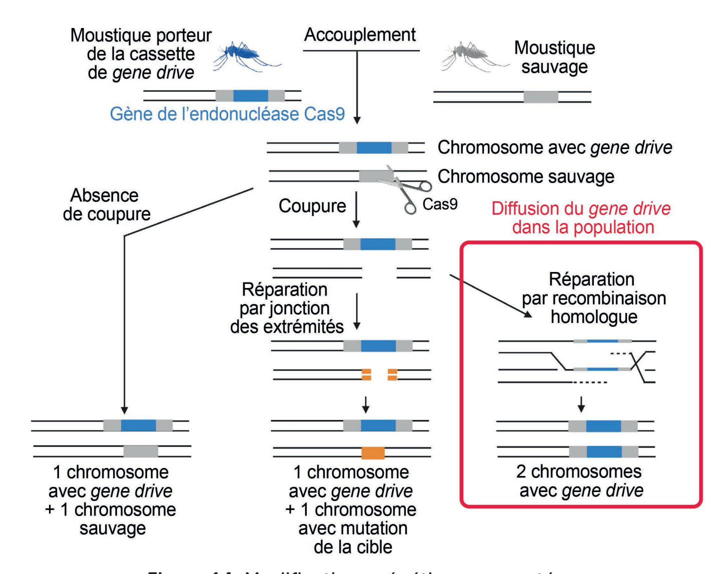


Figure 14. Modifications génétiques apportées par approche *gene drive* (d'après Esvelt *et al.*, 2014).

La cassette du *gene drive* consiste en une source de Cas9 sous un promoteur spécifique de la lignée germinale et un ARN guide conçu afin que l'enzyme Cas9 reconnaisse et coupe le site cible sur un chromosome de type sauvage. Comme le *gene drive* est inséré dans son propre site de reconnaissance, le chromosome contenant le *gene drive* ne peut être clivé et, chez un individu hétérozygote pour le *gene drive*, seul le chromosome de type sauvage est coupé et réparé par un mécanisme de recombinaison homologue en suivant le modèle du *gene drive*. Ce processus dit de *homing* conduit à une duplication du *gene drive* désormais présent sur les deux chromosomes.

Le système CRISPR, le plus couramment utilisé de nos jours, est dirigé sur sa cible génomique par un court ARN guide qui peut être facilement modifié à façon pour cibler presque n'importe quel site du génome. Il a été rapidement adapté pour le remplacement ou la suppression de populations d'*Anopheles stephensi* et d'*An. gambiae*, avec une grande efficacité. Le génie génétique a le potentiel de devenir une stratégie à fort impact et relativement peu coûteuse pour cibler de multiples espèces de moustiques et les maladies qu'elles transmettent. Le développement de systèmes de *gene drive* pour les moustiques *Aedes* doit s'accélérer, car la technologie est en retard sur celle disponible pour les moustiques *Anopheles*. Le développement du premier système de *gene drive* en 2017 par Ming Li *et al.* chez *A. aegypti* est un signe encourageant.

Collectivement, ces résultats sont prometteurs, mais le suivi de plusieurs lignées sur plusieurs générations a révélé que les moustiques pouvaient développer une résistance au *gene drive*, en raison de la propagation de mutations ponctuelles introduites par Cas9 suite à différents mécanismes de réparation du gène cible par jonction des extrémités (figure 14), entraînant des modifications de la séquence au niveau de la cible. Avec pour conséquence que l'ARN guide dirigeant le *gene drive* ne puisse plus reconnaître la cible et que les moustiques deviennent insensibles au *gene drive*. Une telle résistance dans les populations de moustiques sauvages est un problème majeur qui doit être évalué et surmonté avant un déploiement opérationnel du *gene drive*. Plusieurs stratégies pour lever l'apparition de ces résistances ont été récemment proposées avec succès : utilisation de promoteurs évitant l'expression de Cas9 chez l'embryon, stade pendant lequel l'apparition de résistance est observée, ou synthèse de copies d'ARN guide non clivables par l'endonucléase.

Comme la transmission du nouveau caractère génétique à la population est médiée par accouplement, ces stratégies sont jugées très spécifiques d'espèce, et cette spécificité d'espèce suggère qu'elles peuvent être déployées sur le terrain sans effet direct sur les populations d'espèces non ciblées. Cependant, pour les méthodes utilisant l'édition des gènes, un risque potentiel de libération de transgènes dans l'environnement ne peut être exclu et reste une source de préoccupation majeure. Ce risque a été révélé suite à la détection de signes

d'introgression (transfert) de fragments du génome d'une souche transgénique RIDL d'*Ae. aegypti* dans les populations naturelles de l'espèce cible au Brésil. La souche transgénique, *Aedes aegypti* (OX513A), est porteuse d'un gène létal dominant qui devrait tuer la progéniture du terrain une fois transmis. La détection de parties du génome de la souche transgénique dans les populations de terrain après la phase de libération des mâles transgéniques suggère que, dans de rares exceptions, les populations hybrides du terrain (portant la modification transgénique) seraient viables.

Des symbiontes pour limiter la transmission des agents pathogènes

Certains symbiontes comme les bactéries du genre *Wolbachia* présentent une capacité naturelle à se propager dans les populations sauvages de moustiques. Environ 60 % de tous les insectes, et beaucoup d'espèces du genre *Aedes*, sont naturellement porteurs de *Wolbachia*, et ces bactéries sont plus généralement retrouvées chez les arthropodes et les nématodes. Les *Wolbachia* sont transmises verticalement de la femelle infectée à sa progéniture de telle sorte que toute la progéniture d'une femelle infectée sera infectée ; de façon surprenante, les *Wolbachia* maximisent leur transmission en manipulant la reproduction de leur hôte (féminisation, mortalité de la progéniture mâle, parthénogenèse, phénomène d'incompatibilité cytoplasmique, qui correspond à une incompatibilité reproductive conduisant à l'absence de descendance viable). Les œufs déposés par les femelles infectées produisent toujours une progéniture viable, qu'ils soient fertilisés par le sperme de mâles infectés ou non infectés. À l'inverse, les femelles non infectées ne produisent pas de progéniture viable lorsqu'elles sont fécondées par des spermatozoïdes de mâles infectés, et la progéniture non infectée sera progressivement éliminée de la population. *Wolbachia* peut être utilisée aussi bien pour supprimer une population que pour réduire la transmission des maladies humaines en raison de sa capacité, découverte fortuitement, à réduire la transmission des arbovirus (figure 15). Cette capacité a été démontrée pour les flavivirus de la dengue, du Zika et de la fièvre jaune ainsi que pour l'alphavirus du chikungunya. Une première approche, appelée « technique d'insectes incompatibles », vise à réduire la taille des populations de moustiques cibles en libérant des mâles infectés par *Wolbachia*

qui sont incompatibles avec les femelles locales. Une deuxième approche utilise l'induction d'une incompatibilité cytoplasmique par *Wolbachia*, pour remplacer durablement les femelles locales non infectées par des individus infectés par Wolbachia.

Des symbiontes autres que *Wolbachia*, comme les bactéries *Serratia* sauvages ou génétiquement modifiées, viennent quant à eux d'être identifiés pour empêcher la transmission du paludisme. L'expression de cinq molécules effectrices uniques par une bactérie *Serratia* modifiée a permis d'inhiber efficacement l'infection par *Plasmodium falciparum* chez les moustiques. D'autres micro-organismes, intimement associés aux moustiques, peuvent permettre le développement de nouveaux outils de contrôle des maladies vectorielles : les virus spécifiques d'insectes, avec comme modèle le premier virus de ce type, le CFAV (*Cell Fusing Agent Virus*). Le CFAV est un flavivirus découvert chez *Ae. aegypti* qui empêche, par un mécanisme appelé « exclusion de surinfection », les infections secondaires par des virus proches, et dans ce cas précis les flavivirus tels le virus de la dengue.

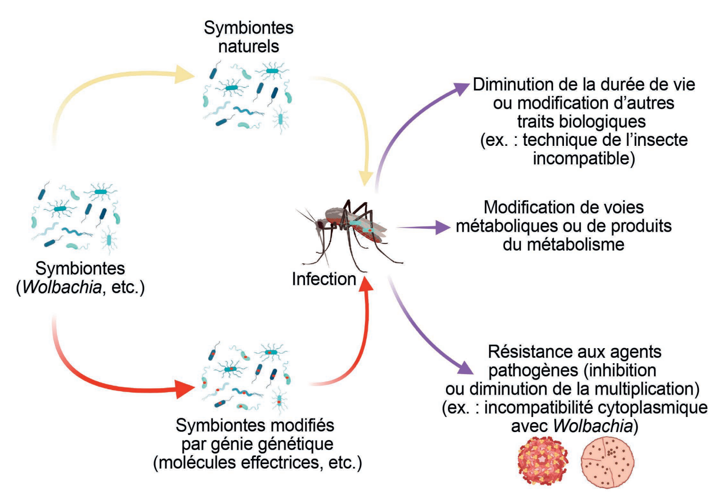


Figure 15. Utilisation des symbiontes dans la lutte contre les moustiques (d'après Wang *et al.*, 2022).

Plusieurs symbiontes naturels ou modifiés par paratransgenèse pour permettre la production de molécules immunomodulatrices ou antiparasitaires font l'objet de développement en lutte antivectorielle.

Contrairement à *Ae. albopictus*, qui est naturellement infecté par *Wolbachia* presque partout dans le monde, avec des individus généralement infectés par deux souches wAlbA et wAlbB, *Ae. aegypti* ne présente le plus souvent pas d'infection native par *Wolbachia*, même si un groupe de chercheurs vient d'identifier une souche de *Wolbachia* chez cette espèce aux Philippines. Après avoir adapté à *Ae. aegypti* une souche de *Wolbachia* qui infecte originellement la mouche du vinaigre (*Drosophila melanogaster*), des chercheurs de l'université du Queensland, en Australie, ont réussi à produire des moustiques de cette espèce infectés par la *Wolbachia wMel* qui se sont avérés vivre deux fois moins longtemps que leurs homologues sains. Une femelle d'*Ae. aegypti* infectée par le virus de la dengue ne devient vectrice qu'après deux semaines d'incubation, ce qui suggère que ce raccourcissement important de la durée de vie du moustique peut diminuer efficacement la transmission de ce virus.

Le contrôle des moustiques *Ae. aegypti* par infection *Wolbachia wMel* a été testé avec succès sur le terrain dès 2013 en Australie, où l'infection a été associée à une diffusion spatiale faible mais régulière au sein des populations voisines d'*Ae. aegypti* à partir de deux sites de lâcher. Des essais de lâchers de moustiques *Ae. aegypti* infectés par *Wolbachia wMel* en Indonésie, associés à la diffusion de *wMel* dans les populations d'*Ae. aegypti* locales, ont permis de réduire l'incidence de la dengue symptomatique et des hospitalisations pour dengue chez les participants à l'étude. Cette stratégie a été plus récemment utilisée en Nouvelle-Calédonie, à Nouméa, à partir de 2019, où le seul vecteur prouvé de dengue est *Ae. aegypti*.

Pour l'ensemble des nouvelles approches que nous venons d'aborder et en cours d'opérationnalisation ou de déploiement (technique de l'insecte stérile, modifications génétiques par *gene drive* et utilisation des symbiontes *Wolbachia*), il est crucial d'entendre et de répondre en toute transparence aux préoccupations exprimées par le public et les médias concernant les impacts écologiques, éthiques et sociaux potentiels, et de s'assurer de l'approbation réglementaire, de l'adhésion communautaire et de la gouvernance appropriée nécessaires au bon déroulement des activités de lutte antivectorielle. Très spécifiquement, les

attentes concernant la propagation à long terme des modifications génétiques ou des symbiontes au sein de la population locale de moustiques doivent être communiquées de manière réaliste lors du lancement des programmes et des enquêtes sur l'acceptation des approches de lutte antivectorielle, et la compréhension de ces attentes par le public avant les lâchers peut être utile. Les programmes opérationnels doivent également prévoir une communication permanente avec les communautés locales sur les progrès des essais.

AUTRES MÉTHODES INNOVANTES DE LUTTE ANTIVECTORIELLE

Les deux dernières décennies ont vu le développement d'un large éventail d'approches de nouvelle génération qui pourraient jouer un rôle majeur dans le contrôle des maladies transmises par les moustiques. L'édition du génome est à l'origine d'une révolution dans la transgenèse des moustiques qui devrait produire de nombreuses nouvelles lignées de moustiques réfractaires ou résistantes aux principaux agents pathogènes. Par ailleurs, des essais à grande échelle sur le terrain impliquant la suppression et le remplacement de la population sauvage par une population infectée par *Wolbachia* ont donné des résultats très prometteurs. Les micro-organismes associés aux moustiques sont une source peu étudiée, mais potentiellement abondante de nouveaux composés utiles dans la lutte antimoustiques et antipathogènes.

Le développement de répulsifs est un domaine en pleine évolution. Sont qualifiés de répulsifs l'ensemble des molécules naturelles et de synthèse qui possèdent la propriété d'éloigner les insectes hématophages, les répulsifs historiques et les plus utilisés étant le DEET, la picaridine, l'IR3535 et le PMD. Par une meilleure compréhension du système olfactif des moustiques au travers d'approches moléculaires et informatiques, de nouveaux répulsifs ont pu être identifiés ces dernières années, comme les répulsifs à base d'anthranilate (pour une revue des différents composés en cours d'essai, voir Islam *et al.*, 2017). Il reste cependant encore beaucoup à faire pour accélérer le développement

et l'appropriation par le grand public des répulsifs, comme la compréhension fine de l'écologie chimique et des circuits neuronaux des moustiques, le criblage de biothèques chimiques, des essais de différents produits biologiques provenant de plantes et d'animaux, le développement de relations structure-activité afin de mettre au point de nouvelles générations de répulsifs pour la protection des personnes.

Il existe encore bien d'autres stratégies pour moduler la biologie des moustiques vecteurs ou réduire la transmission vectorielle. L'ensemble des facteurs pouvant affecter des traits de vie intéressants du vecteur (fécondité, longévité, compétence vectorielle, etc.) pourraient contribuer au développement de méthodes innovantes de lutte antivectorielle, comme l'homéostasie redox ou les voies de l'immunité. Une dernière approche innovante de lutte antivectorielle provient de l'observation que la salive des arthropodes facilite la transmission des agents pathogènes, comme avec les parasites responsables de la leishmaniose ou avec la plupart des arbovirus. La création de vaccins contre les protéines salivaires des moustiques, plutôt que contre les seules protéines virales contenues dans la salive, apparaît alors comme une approche séduisante, mais pour le moment peu efficace. Comme preuve de principe, l'immunisation avec les antigènes salivaires des mouches des sables pour prévenir l'infection par *Leishmania* a donné des résultats prometteurs dans des modèles animaux. Ces nouvelles approches en sont encore à un stade très en amont de développement.

SE DÉBARRASSER DES MOUSTIQUES *AEDES ALBOPICTUS* ET *AEDES AEGYPTI* : POSSIBLE, MAIS APRÈS ?

Les risques de nuisance et de maladies vectorielles liés à *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus* augmentent, et les effets néfastes de l'application d'insecticides à large spectre ont favorisé l'utilisation de techniques spécifiques d'espèces, telles que la technique de l'insecte stérile ou la technique de l'insecte incompatible. Lorsque la suppression d'un vecteur spécifique est proposée, les effets potentiels sur les prédateurs et l'écosystème au sens large font partie

des premières questions des parties prenantes. *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus* utilisent généralement des étendues d'eau éphémères et des conteneurs artificiels comme habitats larvaires ; les prédateurs qui s'y trouvent sont mobiles, opportunistes et généralistes. Aucune littérature n'indique qu'un quelconque prédateur dépende des larves de ces deux espèces pour son alimentation. À l'âge adulte, ces moustiques sont peu chassés. De plus, il faut bien garder en tête que ces deux espèces sont invasives sur les différents territoires français. La lutte antivectorielle spécifique à *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus* pour réduire les nuisances et les maladies est donc susceptible d'avoir un impact négligeable ou limité sur les prédateurs non ciblés.

Retenons par ailleurs que les stratégies de contrôle génétique peuvent être en théorie appliquées à n'importe quelle espèce de moustique, mais la grande complexité de leur mise en œuvre associée à la haute spécificité d'espèce implique que seules soient actuellement ciblées les espèces vectrices majeures dans le monde. Les méthodes d'édition du génome permettent désormais de créer des moustiques réfractaires à la transmission d'agents pathogènes. Pour cela, il est essentiel d'avoir une bonne connaissance des interactions moléculaires du moustique avec l'agent pathogène, des gènes et des cascades de transduction du signal impliqués dans le processus d'infection. Une fois les gènes d'intérêt identifiés, ces gènes, ou leur transcription, peuvent être modifiés par diverses approches technologiques (édition du génome, modifications génomiques, transgenèse, paratransgenèse) pour rendre les moustiques incapables de transmettre l'agent pathogène. La technique d'édition du génome CRISPR/Cas9 a révolutionné les perspectives des stratégies de contrôle génétique. Ces ciseaux moléculaires offrent une simplicité et une efficacité inédites dans l'édition du génome. Grâce à cette technique, des *knock-outs* (KO) (invalidations de gènes) par mutagenèse ciblée ont été obtenus chez plusieurs espèces de vecteurs du paludisme, comme *Anopheles albimanus*, *An. coluzzi*, *An. funestus* et *An. gambiae*. La manipulation des petits ARN (*small RNA*) est une autre ligne d'étude parallèle qui a permis de générer des souches transgéniques d'*Ae. aegypti* résistantes aux virus de la dengue et du Zika. D'autres constructions transgéniques se concentrent

sur la génération de moustiques produisant des molécules qui interfèrent avec l'interaction moustique-pathogène, comme des anticorps monoclonaux qui neutralisent le pathogène ou des peptides qui empêchent le pathogène de se lier aux protéines ou aux organes du moustique essentiels à son développement, en interférant par exemple avec l'étape d'adhésion à l'épithélium intestinal du moustique. Il existe actuellement un large éventail de stratégies axées sur la génération de souches transgéniques chez *Anopheles* et *Aedes*, mais les études sur les espèces de *Culex* sont rares. Ces stratégies, loin d'être déployées sur le terrain, sont encore en phase de développement.

Les stratégies de *gene drive* sont très prometteuses, mais peuvent également présenter des dangers. Les gènes d'intérêt peuvent avoir des effets non planifiés, comme de provoquer l'extinction involontaire de l'espèce cible. Il existe également un risque que le gène ait un impact au-delà de sa cible, soit en se propageant au-delà de la zone géographique prévue, soit en affectant des espèces non ciblées, ou un risque d'utilisation malveillante. La France est signataire du Protocole de Cartagena sur la prévention des risques biotechnologiques de la Convention sur la diversité biologique depuis mai 2000. Cet accord international stipule les règles de contrôle, de manipulation et de transport des organismes vivants modifiés (OVM) en laboratoire pouvant avoir un effet délétère sur la biodiversité des écosystèmes ou sur la santé. Bien que la plupart des pays du monde adhèrent au protocole (173 sur 198 en février 2022), certaines parties prenantes suggèrent qu'un nouveau cadre juridique soit nécessaire en raison du manque de signataires importants, comme c'est le cas des États-Unis.

Perspectives

Le visage de notre monde est en train de changer rapidement, à un rythme bien plus soutenu que durant les siècles passés. La déforestation, associée à l'exploitation des forêts tropicales d'Afrique, d'Asie et d'Amérique depuis plus d'un siècle, favorise la sortie des agents pathogènes de leurs cycles selvatiques de transmission. Entre l'urbanisation galopante, qui amènera cinq milliards de nos concitoyens à vivre dans les villes d'ici à 2030 et qui devrait favoriser les contacts entre l'homme et les moustiques urbains, et les changements climatiques associés aux activités humaines, qui provoquent un réchauffement global de la biosphère et amplifient la survenue d'événements climatiques extrêmes (sécheresses, inondations, etc.), nul doute que le moustique, champion toutes catégories de l'adaptation, saura trouver les ressources pour s'acclimater aux nouvelles conditions environnementales. Ces nouvelles conditions pourraient entraîner un risque non négligeable d'invasions par de nouvelles espèces de moustiques ou de réapparitions d'agents pathogènes. Du côté des sociétés humaines, beaucoup plus d'incertitudes existent quant à leurs capacités de changement et d'adaptation. Pour autant, cela signifierait-il que le moustique sortirait victorieux de cette longue confrontation avec l'homme ?

La stratégie unique mise en avant pendant de nombreuses années et faisant appel à un usage excessif de biocides pour lutter contre les moustiques a montré ses faiblesses : déséquilibres écologiques, apparition de résistances perturbant l'efficacité de la lutte, quand la rémanence environnementale ou la toxicité des molécules limitent le recours aux molécules. L'homme dispose désormais d'une montagne de connaissances sur la bioécologie et les capacités vectorielles des différentes espèces de moustiques, qu'il peut mobiliser pour façonner des stratégies de lutte antivectorielle à façon, adaptées au contexte local (environnement, climat, etc.), aux communautés humaines et à leur perception des actions de lutte antivectorielle. Préparons-nous à l'inéluctable en investissant temps et moyens pour le développement de nouveaux outils de

lutte antivectorielle, qui demeure souvent notre seule parade contre les maladies à transmission vectorielle. Il est temps de faire appel à des stratégies innovantes de lutte, respectueuses de l'environnement et pleinement acceptées par les populations humaines concernées.



Pour en savoir plus

Bellone R., Failloux A.-B., 2020. The role of temperature in shaping mosquito-borne viruses transmission. *Frontiers in Microbiology*, 11, 584846. https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.584846

Bhatt S., Weiss D.J., Cameron E., Bisanzio D., Mappin B., Dalrymple U. *et al.*, 2015. The effect of malaria control on *Plasmodium falciparum* in Africa between 2000 and 2015. *Nature*, 526 (7572), 207-211. https://doi.org/10.1038/nature15535

Borkent A., Grimaldi D.A., 2004. The earliest fossil mosquito (Diptera: Culicidae), in Mid-Cretaceous Burmese amber. *Annals of the Entomological Society of America*, 97 (5), 882-888. https://doi.org/10.1603/0013-8746(2004)097[0882:TEFMDC]2.0.CO;2

Caragata E.P., Dong S., Dong Y., Simões M.L., Tikhe C.V., Dimopoulos G., 2020. Prospects and Ppitfalls: Next-generation tools to control mosquito-transmitted disease. *Annual Review of Microbiology*, 74, 455-475. https://doi.org/10.1146/annurev-micro-011320-025557

Darriet F., 2014. *Des moustiques et des hommes. Chronique d'une pullulation annoncée*, IRD Éditions, 136 p. https://doi.org/10.4000/BOOKS.IRDEDITIONS.9275

da Silva A.F., Machado L. C., de Paula M.B., da Silva Pessoa Vieira C.J., de Morais Bronzoni R.V., de Melo Santos M.A.V. *et al.*, 2020. Culicidae evolutionary history focusing on the Culicinae subfamily based on mitochondrial phylogenomics. *Scientific Reports*, 10 (1), 18823. https://doi.org/10.1038/s41598-020-74883-3

Diagne C., Leroy B., Vaissière A.-C., Gozlan R.E., Roiz D., Jarić I. *et al.*, 2021. High and rising economic costs of biological invasions worldwide. *Nature*, 592 (7855), 571-576. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03405-6

Duvallet G., Fontenille D., Robert V., 2017. *Entomologie médicale et vétérinaire*, IRD Éditions-Quæ, 687 p. https://doi.org/10.4000/books.irdeditions.21923

Ellwanger J.H., Cardoso J., Chies J.A., 2021. Variability in human attractiveness to mosquitoes. *Current Research in Parasitology & Vector-Borne Diseases*, 1, 100058. https://doi.org/10.1016/j.crpvbd.2021.100058

Fang J., 2010. Ecology: A world without mosquitoes. *Nature*, 466 (7305), 432-4. https://doi.org/10.1038/466432a

Fontenille D., Lagneau C., Lecollinet S., Lefait Robin R., Setbon M., Tirel B. *et al.*, 2009. *La lutte antivectorielle en France*, IRD Éditions, 533 p. https://doi.org/10.4000/books.irdeditions.1335

Gao H., Cui C., Wang L., Jacobs-Lorena M., Wang S., 2020. Mosquito microbiota and implications for disease control. *Trends in Parasitology*, 36 (2), 98-111. https://doi.org/10.1016/j.pt.2019.12.001

Gougna L.C., Damiens D., Oliva C.F., Boyer S., Le Goff G., Brengues C. *et al.*, 2020. Strategic approach, advances, and challenges in the development and application of the SIT for area-wide control of *Aedes albopictus* mosquitoes in Reunion Island. *Insects*, 11 (11), 770. https://doi.org/10.3390/insects11110770

Guzman M.G., Halstead S.B., Artsob H., Buchy P., Farrar J., Gubler D.J. *et al.*, 2010. Dengue: A continuing global threat. *Nature Reviews Microbiology*, 8 (12 Suppl), S7-16. https://doi.org/10.1038/nrmicro2460

Huang Y.S., Higgs S., Vanlandingham D.L., 2017. Biological control strategies for mosquito vectors of arboviruses. *Insects*, 8 (1), 21. https://doi.org/10.3390/insects8010021

Jones K.E., Patel N.G., Levy M.A., Storeygard A., Balk D., Gittleman J.L. *et al.*, 2008. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature*, 451 (7181), 990-3. https://doi.org/10.1038/nature06536

Kramer L.D. Styer L.M., Ebel G.D., 2008. A global perspective on the epidemiology of West Nile virus. *Annual Review of Entomology*, 53, 61-81. https://doi.org/10.1146/annurev.ento.53.103106.093258

Lefèvre T., Sauvion N., Almeida R.P.P., Fournet F., Alout H., 2022. The ecological significance of arthropod vectors of plant, animal, and human pathogens. *Trends in Parasitology*, 38 (5), 404-418. https://doi.org/10.1016/j.pt.2022.01.004

Lehane M.J., 2005. *The Biology of Blood-Sucking Insects*, Cambridge University Press, Cambridge, 336 p. https://www.cambridge.org/core/books/biology-of-bloodsucking-in-insects/9C793FCDBA0419A37C7D188DD9D52B91

Meusemann K., von Reumont B.M., Simon S., Roeding F., Strauss S., Kück P. *et al.* 2010. A phylogenomic approach to resolve the arthropod tree of life. *Molecular Biology and Evolution*, 27 (11), 2451-64. https://doi.org/10.1093/molbev/msq130

Mogi M., Armbruster P.A., Tuno N., Aranda C., Yong H.S., 2017. The climate range expansion of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) in Asia inferred from the distribution of Albopictus subgroup species of Aedes (Stegomyia). *Journal of Medical Entomology*, 54 (6), 1615-1625. https://doi.org/10.1093/jme/tjx156

Ranson H., Lissenden N., 2016. Insecticide resistance in African Anopheles Mosquitoes: A worsening situation that needs urgent action to maintain malaria control. *Trends in Parasitology*, 32 (3), 187-196. https://doi.org/10.1016/j.pt.2015.11.010

Sacchetto L., Drumond B.P., Han B.A., Nogueira M.L., Vasilakis N., 2020. Re-emergence of yellow fever in the neotropics: Quo vadis? *Emerging Topics in Life Sciences*, 4 (4), 399-410. https://doi.org/10.1042/etls20200187

Schuffenecker I., Iteman I., Michault A., Murri S., Frangeul L., Vaney M.-C. *et al.*, 2006. Genome microevolution of chikungunya viruses causing the Indian Ocean outbreak. *PLoS Medicine*, 3 (7), e263. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030263

Service M.W., 1997. Mosquito (Diptera: Culicidae) dispersal: The long and short of it. *Journal of Medical Entomology*, 34 (6), 579-588. https://doi.org/10.1093/jmedent/34.6.579

Soghigian J., Gloria-Soria A., Robert V., Le Goff G., Failloux A.-B., Powell J.R., 2020. Genetic evidence for the origin of *Aedes aegypti*, the yellow fever mosquito, in the southwestern Indian Ocean. *Molecular Ecology*, 29 (19), 3593-3606. https://doi.org/10.1111/mec.15590

Thomas P.A., 2007. La petite et grande histoire du paludisme. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*, 191 (9), 1849-1858. https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)32879-1

Wang G.H., Du J., Chu C.Y., Madhav M., Hughes G.L., Champer J., 2022. Symbionts and gene drive: Two strategies to combat vector-borne disease. *Trends in Genetics*, 38 (7), 708-723. https://doi.org/10.1016/j.tig.2022.02.013

Weaver S.C., Forrester N.L., Liu J., Vasilakis N., 2021. Population bottlenecks and founder effects: Implications for mosquito-borne arboviral emergence. *Nature Reviews Microbiology*, 19 (3), 184-195. https://doi.org/10.1038/s41579-020-00482-8

En couverture : © IRD/Nil Rahola
Relecture : Juliette Blanchet
Mise en pages et infographies : EliLoCom
Achevé d'imprimer en novembre 2022
par ISIPRINT
139 rue Rateau
93120 La Courneuve
Dépôt legal : novembre 2022

La présence envahissante des moustiques et de leurs agents pathogènes modifie notre quotidien et questionne nos habitudes de vie. Les moustiques contribuent à des milliers de décès chaque année dans le monde en transmettant différents parasites et virus, responsables de maladies aux noms bien connus : paludisme, dengue, zika, chikungunya, etc. Ce qui est moins connu, en revanche, c'est que les moustiques participent aussi à l'équilibre des écosystèmes comme source de nourriture pour de nombreuses espèces et qu'ils contribuent à la pollinisation de végétaux.

Leur grande diversité morphologique, biologique, écologique et génétique doit être bien appréhendée avant d'envisager des solutions pour mieux contrôler leur diffusion et leur pullulation, et maîtriser ainsi la transmission des agents pathogènes. Devant cette menace en rapide évolution, des stratégies innovantes et concertées de lutte contre ces insectes se déploient dans de nombreux pays.

S'adressant à un public large ainsi qu'aux étudiants et à leurs enseignants, ce livre, illustré de nombreux exemples, est une synthèse des connaissances sur les moustiques et sur les méthodes de lutte actuelles.

Sylvie Lecollinet est vétérinaire et virologue au Cirad. Elle travaille sur les zoonoses et en particulier celles transmises par les vecteurs moustiques et tiques.

Didier Fontenille est directeur de recherche à l'IRD. Entomologiste médical, il développe des activités de recherche et d'expertise sur la transmission vectorielle du paludisme et d'arboviroses.

Nonito Pagès est entomologiste médical et responsable du Centre de recherche et de veille sur les maladies vectorielles dans la Caraïbe, au Cirad. Il étudie plus particulièrement les interactions entre les arthropodes vecteurs et les bactéries ou les virus qu'ils portent.

Anna-Bella Failloux est professeure en entomologie médicale et chef de l'unité Arbovirus et insectes vecteurs de l'Institut Pasteur. Ses travaux se concentrent principalement sur les interactions arbovirus-moustiques.

18 €

ISBN : 978-2-7592-3597-1

9 782759 235971

éditions Quæ

cirad

INRAE

Éditions Cirad, Ifremer, INRAE
www.quae.com

ISSN : 2267-3032
Réf. : 02861